(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2002 年7 月18 日 (18.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/055484 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07C 233/78, 233/80, 271/08, 271/40, 275/28, 311/01, 311/15, 311/30, 335/16, C07D 213/40, 213/56, 213/75, 213/81, 213/82, 307/52, 333/20, 401/12, 405/12, 409/12, A61K 31/17, 31/341, 31/381, 31/4402, 31/4406, 31/443, 31/4436, 31/506, A61P 3/06, 3/10, 9/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/00073

(22) 国際出願日: 2002 年1 月10 日 (10.01.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-5823 2001 年1 月12 日 (12.01.2001) JP
特願2001-174901 2001 年6 月8 日 (08.06.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 郡 正城 (KORI,Masakuni) [JP/JP]; 〒651-2274 兵庫県 神戸市 西区竹の台５丁目１５番７号 Hyogo (JP). 石川 英一郎 (ISHIKAWA,Eiichiro) [JP/JP]; 〒618-0024 大阪府 三島郡 島本町若山台１丁目３番１−２０２ Osaka (JP). 中田 幹代 (NAKATA,Mikiyo) [JP/JP]; 〒520-0812 滋賀県 大津市 木下町３−２６ Shiga (JP). 小林 真 (KOBAYASHI,Makoto) [JP/JP]; 〒651-2276 兵庫県 神戸市 西区春日台７丁目５番５号 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI,Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

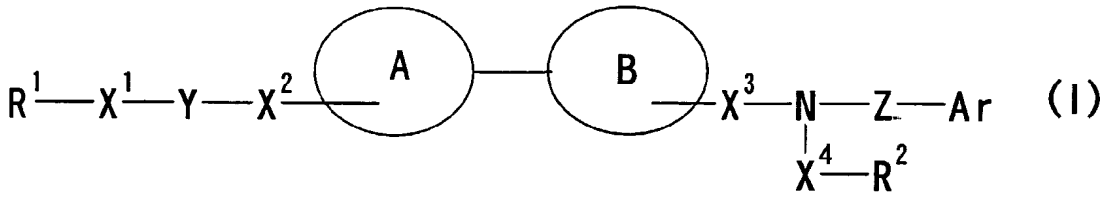
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BIARYL COMPOUND, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND AGENT

(54) 発明の名称: ビアリール化合物、その製造法および剤



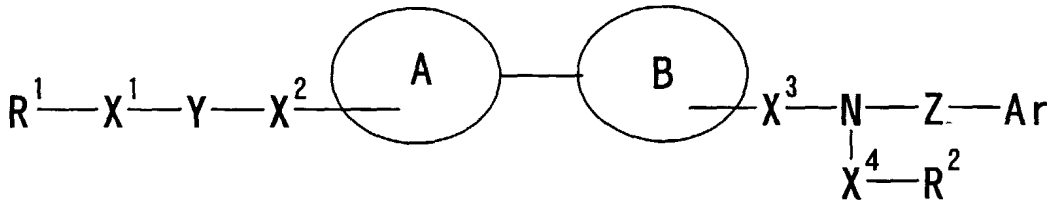
(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) [wherein rings A and B each represents an optionally substituted five- or six-membered aromatic ring; R^1 and R^2 each represents hydrogen, an optionally substituted hydrocarbon group, or an optionally substituted heterocyclic group; X^1, X^2, X^3, and X^4 each represents a bond or an optionally substituted divalent hydrocarbon group; Y represents -NR^3-CO-, -CO-NR^3-, -NR^3-SO_2-, -SO_2-NR^3-, -NR^3-CH_2- (R^3 represents hydrogen, an optionally substituted hydrocarbon group, or an optionally substituted heterocyclic group), etc.; Z represents -CO-NH-, -CS-NH-, -CO-, or -SO_2-; and Ar represents an optionally substituted cyclic hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group] or a salt of the compound. The compound or salt functions to increase the amount of a low-density lipoprotein (LDL) receptor and is useful as a blood lipid depressant, etc. Also provided is a medicine or the like containing the compound or salt.

[続葉有]

WO 02/055484 A1

(57) 要約:

低密度リポタンパク（ＬＤＬ）受容体増加作用を有し、血中脂質低下剤等として有用な、式



(I)

〔式中、Ａ環およびＢ環はそれぞれ置換されていてもよい５または６員の芳香環を示し、R^1およびR^2はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、X^1、X^2、X^3およびX^4はそれぞれ結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Ｙは－NR^3－ＣＯ－、－ＣＯ－NR^3－、－NR^3－SO_2－、－SO_2－NR^3－、－NR^3－CH_2－（R^3は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）などを示し、Ｚは－ＣＯ－ＮＨ－、－ＣＳ－ＮＨ－、－ＣＯ－または－SO_2－を示し、Ａｒは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩、およびこれを含有する医薬等を提供する。

明 細 書

ビアリール化合物、その製造法および剤

技術分野

本発明は、医薬として優れた性質を有する新規なビアリール誘導体、その製造法、及びこれを含有する剤に関する。

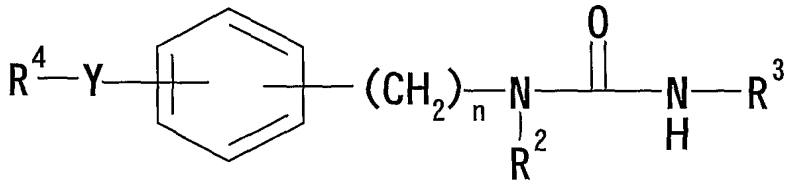
背景技術

高コレステロール血症が、高血圧、喫煙とともに心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等の動脈硬化性疾患の三大危険因子であることは、数多くの疫学調査によって明らかにされている。従って、血中コレステロール値の適切なコントロールは、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患の予防又は治療に極めて重要である。血中コレステロール値を低下させる薬剤としては、コレスチラミン（Cholestyramine）、コレスチポール（Colestipol）等の胆汁酸を捕捉してその吸収を阻害するもの（米国特許第４０２７００９号）、メリナミド（Melinamide）（フランス特許第１４７６５６９号に開示）等のアシルコエンザイムＡコレステロールアシル転移酵素（ＡＣＡＴ）を阻害してコレステロールの腸管吸収を抑制するもの、さらに最近では３―ヒドロキシ－３―メチルグルタリルコエンザイムＡ（ＨＭＧ－ＣｏＡ）還元酵素を阻害するロバスタチン（Lovastatin）（米国特許第４２３１９３８号）、シンバスタチン（Simvastatin）（米国特許第４２３１９３８号に開示）、（米国特許第４４４４７８４号に開示）、プラバスタチン（Pravastatin）（米国特許第４３４６２２７号に開示）等のコレステロールの生合成を抑制する薬剤が注目されている。

一方、肝低密度リポタンパク（ＬＤＬ）受容体は、コレステロール恒常性に主要な役割を果たしている。ＬＤＬの形態で循環しているコレステロールは、非常に特異的なＬＤＬ受容体により血漿から除去され、受容体仲介細胞内取込みにより細胞内に取込まれる。細胞内に取込まれると、ＬＤＬ粒子はリソソームで分解され、それによりコレステロールが遊離され、遊離コレステロールの細胞内濃度

を高める。増加した遊離コレステロール濃度は肝細胞に信号を送ってコレステロール生合成経路中のキー酵素の遺伝子の転写速度を低下させ、新規コレステロール合成の低下を生ずる。また、ＬＤＬ受容体 ｍＲＮＡ及びタンパク質は細胞内に増加したコレステロールによりダウンレギュレートされ、増加したＬＤＬコレステロールを血漿から除去する肝臓の能力が低下する。

また、ビフェニル化合物としては、特表平１０－５１０５１２に、式



〔式中、R^4はジアルキルアミノ、保護アミノなどを有していてもよいフェニルなどを示し、Ｙは結合手などを示し、R^2は低級アルキルなどを示し、R^3は１個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールなどを示し、ｎは０または１を示す〕で表される化合物またはその塩がＡＣＡＴ阻害剤として有用である旨開示されている。

発明の目的

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素を阻害する化合物は、コレステロールの生合成以外に、ユビキノン、ドリコールやヘムＡのような生体に必要なその他の成分の生合成も阻害するため、それらに起因する副作用が懸念される等十分に満足できる薬剤を提供しない。しかし、ＬＤＬ受容体を独立にアップレギュレートする機構は、血漿コレステロール濃度を一層大きく低下させると予想され、ＬＤＬ受容体をアップレギュレートするような薬剤は、新たな血中脂質低下剤となり得る可能性がある。従って、低密度リポタンパク（ＬＤＬ）受容体増加作用等に基づく新しいタイプの血中脂質低下剤等の医薬の開発が望まれている。

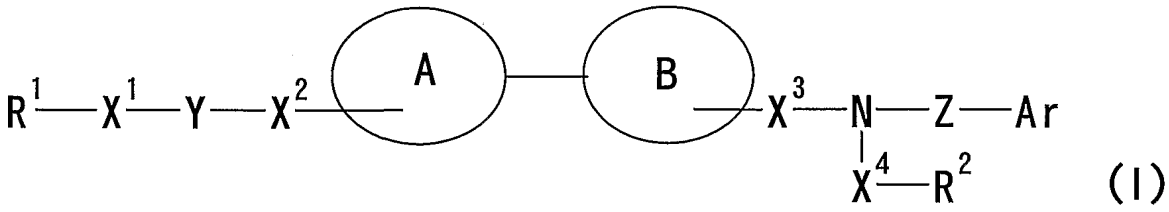
発明の概要

本発明者らは、下記の特異な置換基を有する新規ビアリール誘導体を初めて合成し、それが優れたＬＤＬ受容体増加作用、血中脂質低下作用を有し、医薬品と

して有用であることを見いだして、本研究を完成するに至った。

すなわち本発明は

（１）式（Ｉ）



〔式中、Ａ環およびＢ環はそれぞれ置換されていてもよい５または６員の芳香環を示し、R^1およびR^2はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、X^1、X^2、X^3およびX^4はそれぞれ結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Ｙは－NR^3－、－ＣＯ－、－ＣＯ－NR^3－、－NR^3－SO_2－、－SO_2－NR^3－、－NR^3－CH_2－、－CH_2－NR^3－、－Ｏ－ＣＯ－NR^3－または－NR^3'－NR^3－ＣＯ－（R^3およびR^3'はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示し、Ｚは－ＣＯ－ＮＨ－、－ＣＳ－ＮＨ－、－ＣＯ－または－SO_2－を示し、Ａｒは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。①但し、Ｂ環と結合するＡ環の原子の隣りの原子は無置換である。②但し、Ｙが－ＣＯ－NR^3－、－SO_2－NR^3－または－CH_2－NR^3－を示し、X^2が結合手を示し、X^3が結合手またはメチレンを示し、かつＺが－ＣＯ－ＮＨ－を示すとき、R^1－X^1－Ｙ－はジアルキルアミノ基および保護されたアミノ基でない。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（Ｉ）と称することがある〕；

（２）R^1が置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基である前記（１）記載の化合物；

（３）R^1が置換されていてもよいシクロヘキシル基である前記（１）記載の化合物；

（４）X^1が結合手またはC_{1-6}アルキレン基である前記（１）記載の化合物；

（５）X^1が結合手である前記（１）記載の化合物；

（６）Ｙが－NR^3－ＣＯ－、－ＣＯ－NR^3－または－NR^3－CH_2－（R^3は

請求項１記載と同意義を示す）である前記（１）記載の化合物；

（７）X^2が結合手またはC_{1-6}アルキレン基である前記（１）記載の化合物；

（８）X^2が結合手である前記（１）記載の化合物；

（９）X^3が結合手またはC_{1-6}アルキレン基である前記（１）記載の化合物；

（１０）X^3がメチレン基である前記（１）記載の化合物；

（１１）X^4が結合手又はC_{1-6}アルキレン基である前記（１）記載の化合物；

（１２）X^4がメチレン基である前記（１）記載の化合物；

（１３）Ｚが－ＣＯ－ＮＨ－である前記（１）記載の化合物；

（１４）Ｚが－SO_2－である前記（１）記載の化合物；

（１５）R^2が置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である前記（１）記載の化合物；

（１６）Ａｒが置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である前記（１）記載の化合物；

（１７）Ａ環が置換されていてもよいベンゼン環である前記（１）記載の化合物；

（１８）Ｂ環が置換されていてもよいベンゼン環である前記（１）記載の化合物；

（１９）Ａ環およびＢ環が置換されていてもよいベンゼン環である前記（１）記載の化合物；

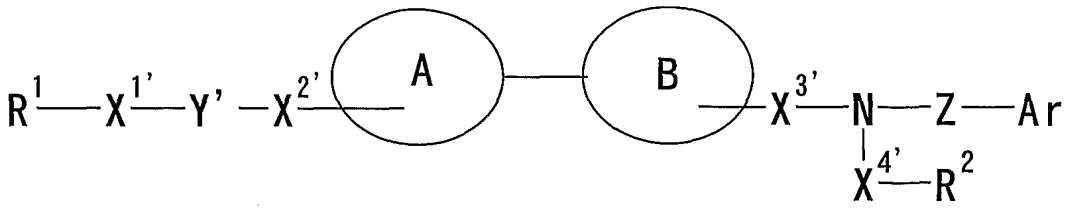
（２０）Ａ環が置換されていてもよい６員の含窒素芳香族複素環である前記（１）記載の化合物；

（２１）Ｂ環が置換されていてもよい６員の含窒素芳香族複素環である前記（１）記載の化合物；

（２２）Ａ環およびＢ環が置換されていてもよい６員の含窒素芳香族複素環である前記（１）記載の化合物；

（２３）６員の含窒素芳香族複素環がピリジン環またはピリミジン環である前記（２０）ないし（２２）記載の化合物；

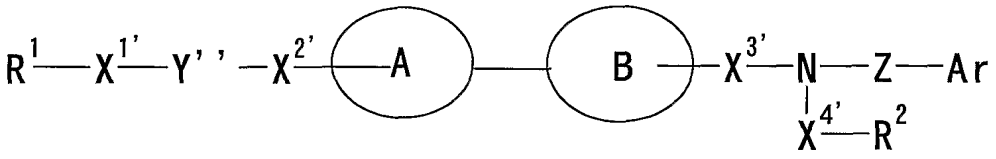
（２４）式（Ｉ’）



(I')

〔式中、Ａ環およびＢ環はそれぞれ置換されていてもよい５または６員の芳香環を示し（但し、Ｂ環と結合するＡ環の原子の隣りの原子は無置換である。）、R^1およびR^2はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、$X^{1'}$は結合手を示し、$X^{2'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{3'}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{4'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、Y'は$-NR^3-CO-$（R^3は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示し、Ｚは$-CO-NH-$、$-CS-NH-$、$-CO-$または$-SO_2-$を示し、Ａｒは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（Ｉ'）と称することがある〕；

（２５）式（Ｉ''）

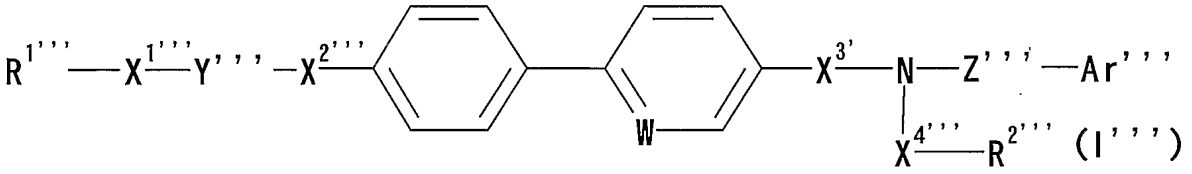


(I'')

〔式中、Ａ環およびＢ環はそれぞれ置換されていてもよい５または６員の芳香環を示し（但し、Ｂ環と結合するＡ環の原子の隣りの原子は無置換である。）、R^1およびR^2はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、$X^{1'}$は結合手を示し、$X^{2'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{3'}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{4'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、Y''は$-CO-NR^3-$（R^3は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示し、Ｚは$-CO-NH-$、$-CS-NH-$、$-CO-$または$-SO_2-$を示し、Ａｒは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物（但し、$X^{2''}$が結合手を示し、$X^{3''}$がメチレン

を示し、かつZが－ＣＯ－ＮＨ－を示すとき、Ｒ^{1}－Ｘ^{1}'－Ｙ－は保護されたアミノ基でない。）またはその塩〔以下、化合物（Ｉ''）と称することがある〕；

（２６）式（Ｉ'''）



〔式中、WはＣＨまたはＮを示し、Ｒ$^{1'''}$は置換されていてもよい炭化水素基を示し、Ｒ$^{2'''}$は置換されていてもよい複素環基を示し、Ｘ$^{1'''}$は結合手またはＣ$_{1-6}$アルキレン基を示し、Ｘ$^{2'''}$は結合手を示し、Ｘ$^{3'}$はＣ$_{1-6}$アルキレン基を示し、Ｘ$^{4'''}$はＣ$_{1-6}$アルキレン基を示し、Ｙ'''は－ＣＯ－ＮＨ－を示し、Ｚ'''は－ＳＯ$_{2}$－を示し、Ａｒ'''は置換されていてもよい環状炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（Ｉ'''）と称することがある〕；

（２７）4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル、4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド、N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド、4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド、N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド、N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、

N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、4-(5-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミドまたはその塩である前記（１）記載の化合物；

（２８）前記（１）記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

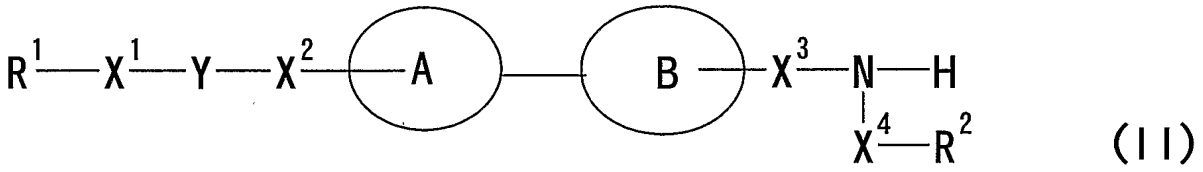
（２９）前記（１）記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

（３０）低密度リポタンパク受容体増加剤である前記（２９）記載の組成物；

（３１）脂質低下剤である前記（２９）記載の組成物；

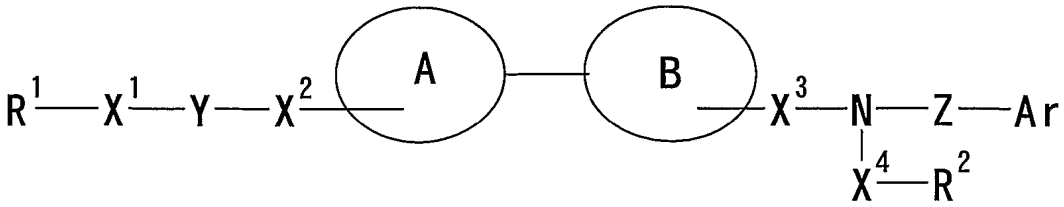
（３２）（１）高脂血症、（２）動脈硬化症、（３）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う糖尿病合併症または（４）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う高血圧合併症予防・治療剤である前記（２９）記載の組成物；

（３３）式（ＩＩ）



(II)

〔式中の各記号は前記（１）記載と同意義を示す。ここで、Ｙは好ましくは－ＮＲ^3－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－ＮＲ^3－を示し、より好ましくは－ＮＲ^3－ＣＨ$_2$－を示す〕で表される化合物またはその塩をイソシアネートとの反応、イソチオシアネートとの反応、アシル化反応またはスルホニル化反応に付すことを特徴とする式（Ｉ）

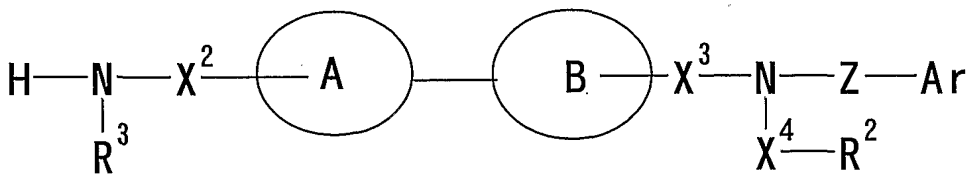


(I)

〔式中の各記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法；

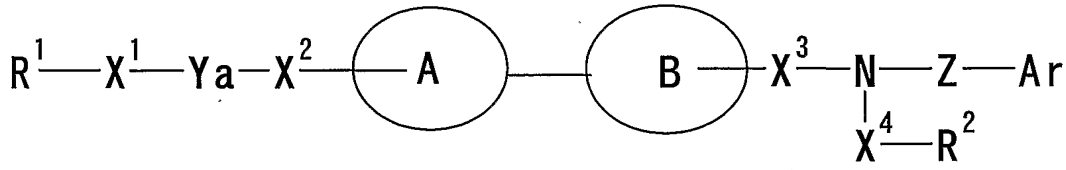
（３４）

式（ＩＩＩ）



（III）

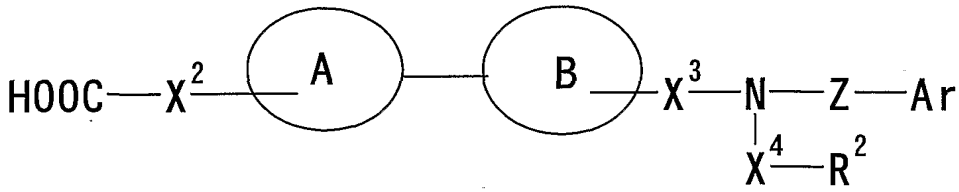
〔式中の各記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩をアシル化反応、スルホニル化反応またはアルキル化反応に付すことを特徴とする式（Ｉａ）



（Ia）

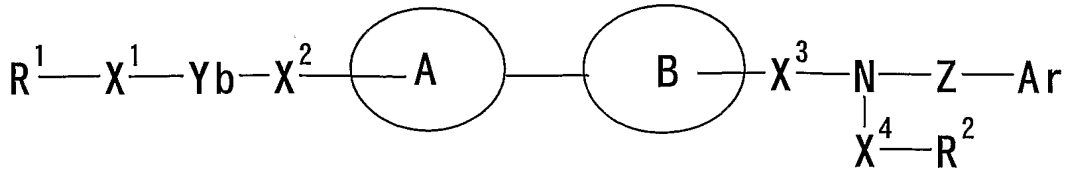
〔式中、Ｙａは－Ｏ－ＣＯ－ＮＲ^{3}－、－ＣＯ－ＮＲ^{3}－、－ＳＯ$_{2}$－ＮＲ^{3}－または－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3}－（Ｒ^{3}は前記（１）記載と同意義を示す。）を示し、その他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法；

（３５）式（ＩＶ）



（IV）

〔式中の各記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と式 Ｒ^{1}－Ｘ^{1}－ＮＨ－Ｒ^{3}またはＲ^{1}－Ｘ^{1}－ＮＲ^{3}’－ＮＨ－Ｒ^{3}〔式中の各記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式（Ｉｂ）



（Ib）

〔式中、Ｙｂは－ＮＲ^{3}－ＣＯ－または－ＮＲ^{3}’－ＮＲ^{3}－ＣＯ－（Ｒ^{3}およびＲ^{3}’は前記（１）記載と同意義を示す。）を示し、その他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法；

（３６）前記（１）記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における低密度リポタンパク受容体の増加方法；

（３７）前記（１）記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脂質の低下方法；

（３８）前記（１）記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における（１）高脂血症、（２）動脈硬化症、（３）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う糖尿病合併症または（４）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う高血圧合併症の予防・治療方法；

（３９）低密度リポタンパク受容体増加薬の製造のための前記（１）記載の化合物またはその塩の使用；

（４０）脂質低下薬の製造のための前記（１）記載の化合物又はその塩の使用；

（４１）（１）高脂血症、（２）動脈硬化症、（３）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う糖尿病合併症または（４）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う高血圧合併症の予防・治療薬の製造のための前記（１）記載の化合物またはその塩の使用；などに関する。

発明の詳細な説明

本明細書中で用いられる用語「２価の炭化水素基」とは、例えば炭素数が１ないし１５のアルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレンなど；好ましくは、C_{1-6}アルキレン基）、２ないし１６のアルケニレン基（例えば、ビニレン、プロペニレン、１－ブテニレン、２－ブテニレン、１－ペンテニレン、２－ペンテニレン、３－ペンテニレンなど；好ましくは、C_{2-6}アルケニレン基）、２ないし１６のアルキニレン基（例えば、エチニレン、プロピニレン、１－ブチニレン、２－ブチニレン、１－ペンチニレン、２－ペンチニレン、３－ペンチニレンなど；好ましくは、C_{2-6}アルキニレン基）などの２価の鎖状炭化水素基、

フェニレン基あるいはそれらを組み合わせたものなどである。

該「２価の炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい水酸基（例、置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよい水酸基など；好ましくは、置換されていてもよいアルキル基で置換されていてもよい水酸基、水酸基など）などが挙げられ、置換されていてもよいアルキル基が好ましい。該「フェニレン基」は置換基を有していてもよい。

該「フェニレン基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C_{1-4}アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、C_{1-4}アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、C_{1-4}アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなど）、ヒドロキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ－またはジ－C_{1-4}アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、ホルミル基、メルカプト基、C_{1-4}アルキル－カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、スルホ基（－SO_3H）、C_{1-4}アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど）、カルバモイル基およびモノ－またはジ－C_{1-4}アルキル－カルバモイル基（例えば、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイルなど）などから選ばれる１ないし４個が用いられる。

本明細書中で用いられる用語「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などを示す。

本明細書中で用いられる用語「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」とは、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基などを示し、本明細書中で

用いられる用語「置換されていてもよい環状炭化水素基」の「環状炭化水素基」とは、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基などを示す。

該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、後述する該「アルキル基」、「シクロアルキル基」、「アルケニル基」、「シクロアルケニル基」、「アルキニル基」、「アラルキル基」および「アリール基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの「直鎖状または分枝状のC_{1-15}アルキル基」など、好ましくはC_{1-6}アルキル基が用いられる。

該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの「C_{3-8}シクロアルキル基」など、好ましくはC_{5-7}シクロアルキル基が用いられる。

該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキソ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモイル基、(v)モノ－またはジ－C_{1-4}アルキル－カルバモイル基（例えば、N－メチルカルバモイル、N－エチルカルバモイル、N，N－ジメチルカルバモイル、N，N－ジエチルカルバモイルなど）、(vi)カルボキシル基、(vii)C_{1-4}アルコキシ－カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、(viii)スルホ基、(ix)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(x)ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{5-7}シクロアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC_{5-7}シクロアルコキシ－C_{1-6}アルコキシ基、(xi)フェニル基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基（例えば、o－，m－またはp－クロロフェノキシ、o－，m－またはp－ブロモフェノキシなど）、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ－C_{1-4}アルキル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル基、ハロゲン化されていても

よいC_{1-6}アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、ｎ－プロピルチオ、イソプロピルチオ、ｎ－ブチルチオなど）、(xiv)メルカプト基、チオキソ基、(xv)ハロゲン化されていてもよいベンジル基、ハロゲン化されていてもよいベンジルオキシ基、ハロゲン化されていてもよいベンジルチオ基、(xvi)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、(xvii)C_{1-6}アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、(xviii)C_{1-6}アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、(xix)アミノ基、アミノスルホニル基、(xx)C_{1-3}アシルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど）、(xxi)モノ－またはジ－C_{1-4}アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(xxii)４ないし６員環状アミノ基（例えば、１－アゼチジニル、１－ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、１－ピペラジニルなど）、(xxiii)C_{1-3}アシル基（例えば、ホルミル、アセチルなど）、(xxiv)ベンゾイル基、(xxv)C_{1-4}アルキルまたはC_{1-4}アルコキシ基を介して結合していてもよい５ないし１０員複素環基（例えば、２－または３－チエニル、２－または３－フリル、３－，４－または５－ピラゾリル、２－，４－または５－チアゾリル、３－，４－または５－イソチアゾリル、２－，４－または５－オキサゾリル、１，２，３－または１，２，４－トリアゾリル、１Ｈ－または２Ｈ－テトラゾリル、２－，３－または４－ピリジル、２－，４－または５－ピリミジル、３－または４－ピリダジニル、キノリル、イソキノリルインドリルなど）および(xxvi)C_{1-4}アルキルまたはC_{1-4}アルコキシ基を介して結合していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（例えば、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメトキシなど）などが用いられる。該「アルキル基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を１ないし５個有していてもよい。

該「アルキル基」の好ましいものとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝状のC_{1-6}アルキル基が挙げられ、該「C_{1-6}アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ基、ヒドロキシル基、C_{1-4}アルコキシーカルボニル基、カルボキシ

ル基、カルバモイル基、モノーまたはジーC$_{1-4}$アルキルカルバモイル基、ピリジルチオ基などの1ないし3個が用いられる。

該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3ーブテニル、3ーオクテニル、9ーオクタデセニルなどの「C$_{2-18}$アルケニル基」など、好ましくはC$_{2-6}$アルケニル基が用いられる。

該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどの「C$_{3-8}$シクロアルケニル基」など、好ましくはC$_{5-7}$シクロアルケニル基が用いられる。

該「アルケニル基」及び「シクロアルケニル基」が有していてもよい置換基としては前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アルケニル基」の好ましいものとしては、例えばビニル、アリル、2ーブテニル、3ーブテニルなどのC$_{2-6}$アルケニル基などが挙げられる。該「C$_{2-6}$アルケニル基」が有していていてもよい置換基としては、例えば前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、1ーブチニル、2ーブチニル、1ーペンチニル、2ーペンチニル、3ーペンチニルなどの「C$_{2-18}$アルキニル基」など、好ましくはC$_{2-6}$アルキニル基が用いられる。

該「アルキニル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アルキニル基」の好ましいものとしては、例えばエチニル、プロピニル、1ーブチニル、2ーブチニルなどのC$_{2-6}$アルキニル基などが挙げられる。該「C$_{2-6}$アルキニル基」が有していていてもよい置換基としては、例えば前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アラルキル基」としては、C$_{7-16}$アラルキル基などが用いられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3ーフェニルプロピル、4ーフェニルブチルなどのフェニルーC$_{1-6}$アルキル基および、例えば（1ーナフチル）メチル、2ー（1ーナフチル）エチル、2ー（2ーナフチル）エチルなどのナフチルーC$_{1-6}$アルキル基などが挙げられる。

該「アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-4}アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{5-7}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、２－ブテニル、３－ブテニルなど）、C_{1-3}アシル基（例えば、ホルミル、アセチルなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-4}アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基－C_{1-4}アルキル基、カルボキシル基、C_{1-4}アルコキシーカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、カルバモイル基、モノーまたはジーC_{1-4}アルキルーカルバモイル基（例えば、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイルなど）、モノーまたはジーC_{1-4}アルケニルーカルバモイル基（例えば、Ｎ－ビニルカルバモイルなど）、および前記した「アルキル基」が有していてもよい置換基などが挙げられ、該「アラルキル基」は置換可能な位置にこれらの置換基を１ないし４個有していてもよい。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ビフェニル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、２環式または３環式のC_{6-14}アリール基などが用いられる。

該「アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記「アラルキル基」が有していてもよい置換基の他、オキソ基なども用いられ、該「アリール基」は置換可能な位置にこれらの置換基を１ないし４個、好ましくは１または２個有していてもよい。オキソ基を有するアリール基としては、例えばベンゾキノニル、ナフトキノリル、アントラキノニルなどが挙げられる。

本明細書中で用いられる用語「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子１ないし３種（好ましくは１ないし２種）を少なくとも１個（好ましくは１ないし４個、さらに好ましくは１ないし２個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族

複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、フラザニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の５または６員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、１Ｈ－インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、１，２－ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、１，２－ベンゾイソチアゾリル、１Ｈ－ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、α－カルボリニル、β－カルボリニル、γ－カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔１，２－b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔１，５－a〕ピリジル、イミダゾ〔１，２－a〕ピリジル、イミダゾ〔１，５－a〕ピリジル、イミダゾ〔１，２－b〕ピリダジニル、イミダゾ〔１，２－a〕ピリミジニル、１，２，４－トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジル、１，２，４－トリアゾロ〔４，３－b〕ピリダジニル等の８～１２員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した５または６員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した５または６員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環２個が縮合した複素環、より好ましくは前記した５または６員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環）等が挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の３～８員（好ましくは５～６員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）

の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、あるいは１，２，３，４－テトラヒドロキノリル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、５または６員の芳香族単環式複素環基などが好ましく、該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基としては、「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものなどが挙げられる。

前記式中、Ａ環およびＢ環は置換されていてもよい５または６員の芳香環を示す（但し、Ｂ環と結合するＡ環の原子の隣りの原子は無置換である）。

Ａ環およびＢ環がそれぞれ有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C_{1-4}アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ヒドロキシ－C_{1-4}アルキル基、C_{1-4}アルコキシ－C_{1-4}アルキル基、モノ－またはジ－C_{1-4}アルキルまたはC_{5-7}シクロアルキル－アミノ基、C_{1-4}アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、C_{1-4}アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなど）、ヒドロキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ－またはジ－C_{1-4}アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、ホルミル基、メルカプト基、C_{1-4}アルキル－カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、スルホ基、C_{1-4}アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルプロピルスルホニルなど）、カルバモイル基およびモノ－またはジ－C_{1-4}アルキルまたはC_{5-7}シクロアルキル－カルバモイル基（例えば、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイルなど）などが挙げられる。これらの置換基はＡ環およびＢ環上の置換可能な位置に１ないし３個置換さ

れていてもよい。

A環およびB環としては、B環が無置換であるときが好ましく、とりわけ、A環およびB環は無置換であるときが好ましい。

A環およびB環で示される「置換されていてもよい5または6員の芳香環」における「5または6員の芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、5または6員の芳香族複素環などが挙げられる。

ここで、5または6員の芳香族複素環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジンなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～3個を含有する5～6員の芳香族複素環などが挙げられるが、中でも、6員の含窒素芳香族複素環が好ましく、とりわけ、ピリジン、ピリミジンなどが好ましい。

A環およびB環の好ましい例としては、

A環が置換されていてもよいベンゼン環；

B環が置換されていてもよいベンゼン環；

A環およびB環が置換されていてもよいベンゼン環；

A環が置換されていてもよい6員の含窒素芳香族複素環（好ましくは、置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいピリミジン環）；

B環が置換されていてもよい6員の含窒素芳香族複素環（好ましくは、置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいピリミジン環）；

A環およびB環が置換されていてもよい6員の含窒素芳香族複素環（好ましくは、置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいピリミジン環）；

などが挙げられるが、中でも、A環およびB環が置換されていてもよいベンゼン環であることが好ましい。

前記式中、R^1は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

R^1で示される置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよい複素環基としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換

されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

R^1としては、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基が好ましく、なかでも、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいシクロヘキシル基が好ましい。

前記式中、R^2は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

R^2で示される置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよい複素環基としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

R^2としては、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基などが好ましく、なかでも、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい５～６員の芳香族複素環基（好ましくは、置換されていてもよいピリジル基）が好ましい。

前記式中、R^3および$R^{3'}$はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

R^3および$R^{3'}$で示される置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよい複素環基としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

また、R^3あるいは$R^{3'}$はR^1と結合して、R^3あるいは$R^{3'}$が隣接する窒素原子とともに５～１０員の環状アミノ基を形成していてもよく、かかる環状アミノ基としては、例えば、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジン－１－イル、フタルイミドなどが挙げられる。該環状アミノ基は置換可能な位置に任意の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、R^1で示される置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基が有していてもよい置換基と同様な基（例、ヒドロキシ基－C_{1-4}アルキル基、カルボキシル基、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル基など）が挙げられる。

R^3および$R^{3'}$としては、水素原子、置換されていてもよいアルキル基などが好ましく、なかでも、水素原子が好ましい。

前記式中、X^1は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示す。

X^1で示される置換されていてもよい二価の炭化水素基としては、前記した「置換されていてもよい二価の炭化水素基」と同様のものが用いられる。

X^1としては、結合手またはC_{1-6}アルキレン基が好ましく、なかでも、結合手が好ましい。

前記式中、X^2は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示す。

X^2で示される置換されていてもよい二価の炭化水素基としては、前記した「置換されていてもよい二価の炭化水素基」と同様のものが用いられる。

X^2としては、結合手またはC_{1-6}アルキレン基が好ましく、なかでも、結合手が好ましい。

前記式中、X^3は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示す。

X^3で示される置換されていてもよい二価の炭化水素基としては、前記した「置換されていてもよい二価の炭化水素基」と同様のものが用いられる。

X^3としては、結合手またはC_{1-6}アルキレン基が好ましく、なかでも、メチレン基が好ましい。

前記式中、X^4は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示す。

X^4で示される置換されていてもよい二価の炭化水素基としては、前記した「置換されていてもよい二価の炭化水素基」と同様のものが用いられる。

X^4としては、結合手またはC_{1-6}アルキレン基が好ましく、なかでも、メチレン基が好ましい。

前記式中、Yは$-NR^3-CO-$、$-CO-NR^3-$、$-NR^3-SO_2-$、$-SO_2-NR^3-$、$-NR^3-CH_2-$、$-CH_2-NR^3-$、$-O-CO-NR^3$又は$-NR^{3'}$ $-NR^3-CO-$（R^3及び$R^{3'}$は前記と同意義を示す）を示す。

Yとしては、$-NR^3-CO-$、$-NR^3-CH_2-$または$-CO-NR^3-$が好ましい。

前記式中、Zは$-CO-NH-$、$-CS-NH-$、$-CO-$または$-SO_2-$を示す。

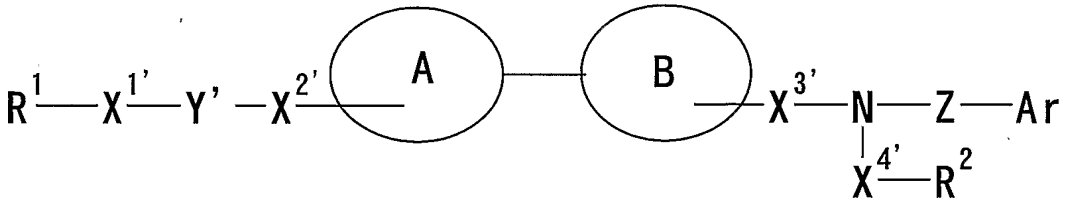
Zとしては、$-CO-NH-$または$-SO_2-$が好ましい。

前記式中、Arは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

Ａｒで示される「置換されていてもよい環状炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した「置換されていてもよい環状炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

Ａｒとしては、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい５～６員の芳香族複素環基（好ましくは、置換されていてもよいピリジル基）が好ましい。

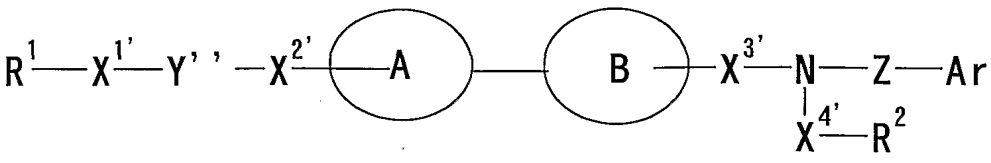
前記した式（Ｉ）で表される化合物のなかでも、式（Ｉ’）



(I')

〔式中、Ａ環およびＢ環はそれぞれ置換されていてもよい５または６員の芳香環を示し（但し、Ｂ環と結合するＡ環の原子の隣りの原子は無置換である。）、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Ｘ$^{1'}$は結合手を示し、Ｘ$^{2'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、Ｘ$^{3'}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、Ｘ$^{4'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、Ｙ’は－ＮＲ^{3}－ＣＯ－（Ｒ^{3}は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示し、Ｚは－ＣＯ－ＮＨ－、－ＣＳ－ＮＨ－、－ＣＯ－または－SO_2－を示し、Ａｒは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩；

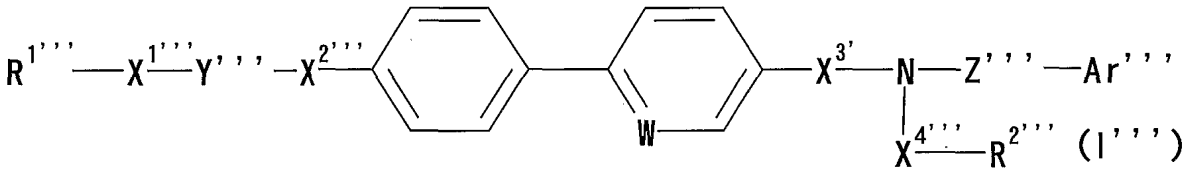
式（Ｉ’’）



(I'')

〔式中、Ａ環およびＢ環はそれぞれ置換されていてもよい５または６員の芳香環を示し（但し、Ｂ環と結合するＡ環の原子の隣りの原子は無置換である。）、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Ｘ$^{1'}$は結合手を示し、Ｘ$^{2'}$は結合手または

C_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{3'}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{4'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、Y''は－CO－NR^3－（R^3は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示し、Zは－CO－NH－、－CS－NH－、－CO－または－SO_2－を示し、Arは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物（但し、$X^{2''}$が結合手を示し、$X^{3''}$がメチレンを示し、かつZが－CO－NH－を示すとき、R^1－$X^{1'}$－Y－は保護されたアミノ基でない。）またはその塩；式（I'''）



〔式中、WはCHまたはNを示し、$R^{1'''}$は置換されていてもよい炭化水素基を示し、$R^{2'''}$は置換されていてもよい複素環基を示し、$X^{1'''}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{2'''}$は結合手を示し、$X^{3'}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{4'''}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、Y'''は－CO－NH－を示し、Z'''は－SO_2－を示し、Ar'''は置換されていてもよい環状炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩；などが好ましく用いられる。

式（I'''）で表される化合物において、$R^{1'''}$としては、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基などが好ましく、シクロヘキシル基、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいフェニル基などがさらに好ましい。$X^{1'''}$としては、結合手またはメチレン基などが好ましく、$X^{3'}$としては、メチレン基などが好ましく、$X^{4'''}$としては、メチレン基などが好ましい。$R^{2'''}$としては、置換されていてもよい芳香族複素環基などが好ましく、置換されていてもよいピリジル基などがさらに好ましく、Ar'''としては、置換されていてもよい芳香族炭化水素基などが好ましく、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる置換基１～３個で置換されていてもよいフェニル基で置換されたフェニル基などが

さらに好ましい。

本発明の式（Ｉ）で表される化合物の塩としては、医薬品として許容される塩ないし生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蓚酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）などが用いられる。さらに本発明の化合物（I）がカルボン酸などの酸性基を有している場合、化合物（I）は、例えば無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニアなど）あるいは有機塩基（例えば、トリエチルアミンなどのトリ－C_{1-3}アルキルアミンなど）と塩を形成していてもよい。

本発明の式（Ｉ）で表される化合物の原料化合物も、上記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。

本発明の式（Ｉ）で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（Ｉ）と称することがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（Ｉ）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物をいう。化合物（Ｉ）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物など）、化合物（Ｉ）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、化合物（Ｉ）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジ

メチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ）から製造することができる。

また化合物（Ｉ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件で化合物（Ｉ）に変化するものであってもよい。

また、化合物（Ｉ）は水和物であってもよい。

化合物（Ｉ）の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。また、化合物（Ｉ）は分子内に不斉炭素を有することもあるが、Ｒ配位またはＳ配位の２種類の立体異性体が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明の化合物（Ｉ）の好ましい具体例を以下に示す。

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メ

チル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、

N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、

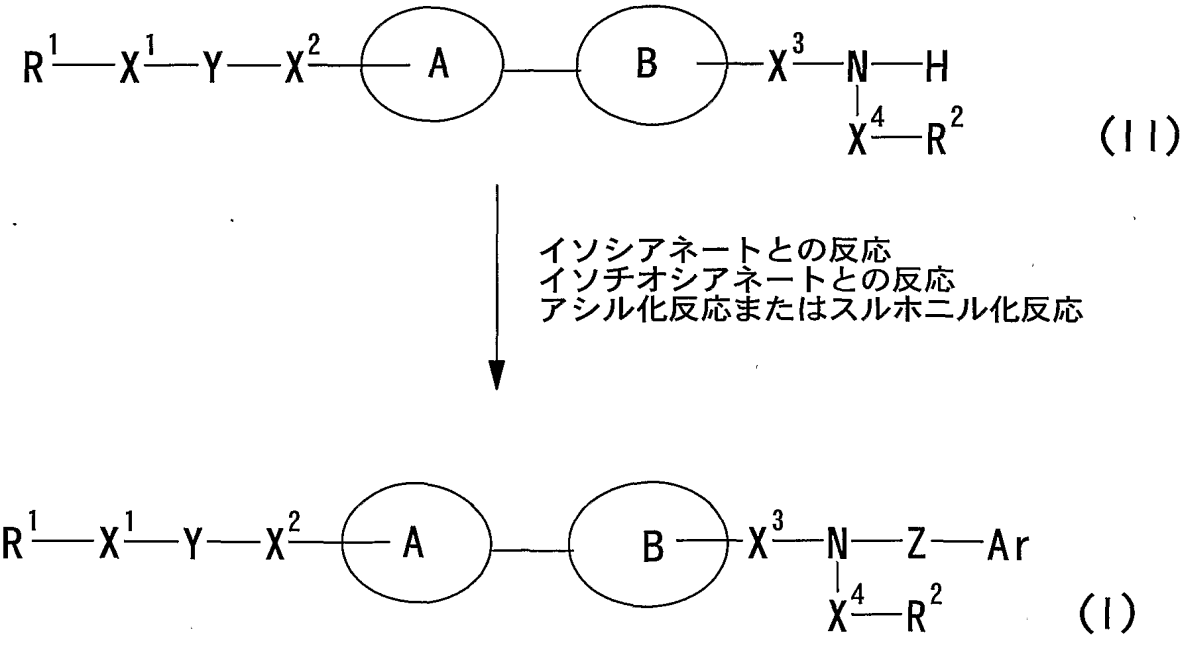
4-(5-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミドおよびこれらの塩など。

また、塩としては、酸付加塩が好ましく、なかでも塩酸塩などが好ましく用いられる。

本発明の化合物（Ｉ）は、自体公知の反応に従って、例えば、次の方法などによって合成することができる。

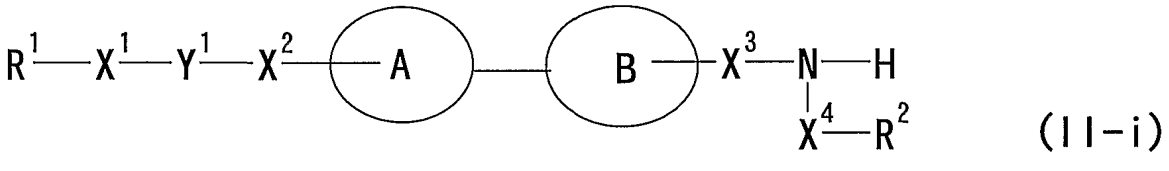
本発明の化合物（Ｉ）は、例えば、次の方法などによって合成することができる。

（Ａ）法



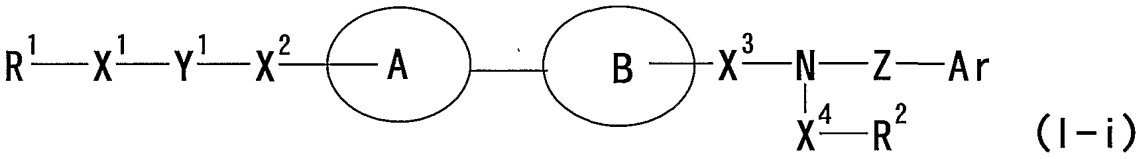
[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

（Ａ－１）法



(II-i)

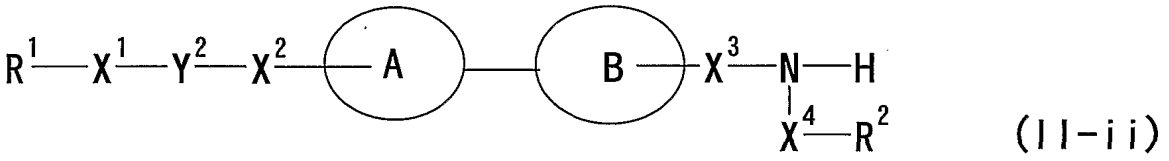
イソシアネートとの反応
イソチオシアネートとの反応
アシル化反応またはスルホニル化反応



(I-i)

［式中、Y^1は$-NR^3-CH_2-$または$-CH_2-NR^3-$を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。］

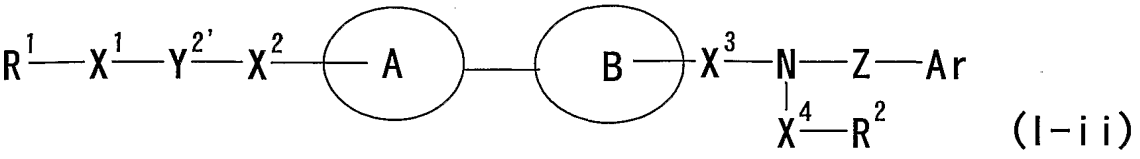
（Ａ－２）法



(II-ii)

1）イソシアネートとの反応
イソチオシアネートとの反応
アシル化反応またはスルホニル化反応

2）脱保護反応（P^1の除去）



(I-ii)

［式中、Y^2は$-NP^1-CH_2-$または$-CH_2-NP^1-$を示し、$Y^{2'}$は$-NH-CH_2-$または$-CH_2-NH-$を示し、P^1はアミノ基の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。］

（A）法における化合物（ＩＩ）のイソシアネート（Ａｒ－Ｎ＝Ｃ＝Ｏ）との反応は、イソシアネート１ないし大過剰、好ましくは１ないし３当量使用する。このとき、例えば塩基として、無機塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど）、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンなど）、アルコラート類（例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウムなど）、有機金属試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウムなど）、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミドなどを用いても良い。該使用量は１ないし大過剰、好ましくは１ないし５当量使用する。反応温度は、０ないし２００℃、好ましくは２０ないし１００℃である。使用する溶媒としては、炭化水素類(例えば、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど)、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、エステル類（例えば酢酸エチル、酢酸メチルなど）、プロトン性極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）が挙げられる。反応時間は、通常５分ないし２４時間、好ましくは１ないし１０時間である。

（A）法における化合物（ＩＩ）のイソチオシアネート（Ａｒ－Ｎ＝Ｃ＝Ｓ）との反応は、上記の（A）法における化合物（ＩＩ）のイソシアネートとの反応と同様にして行うことができる。

（A）法における化合物（ＩＩ）のアシル化反応は、通常のアミド形成反応によって合成することができる。すなわち、化合物（ＩＩ）とカルボン酸（Ａｒ－ＣＯＯＨ）をアミド形成試薬を用いて合成するか、またあるいは、化合物（ＩＩ）とカルボン酸（Ａｒ－ＣＯＯＨ）から合成される酸クロリド、混合酸無水物あるいは活性エステルを反応させることによって合成することができる。

上記の化合物（ＩＩ）とカルボン酸との反応におけるアミド形成試薬としては、例えば、１－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン、ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－シクロヘキシル－３－（２－モルホリノエチル）カルボジイミド、メソ－ｐ－トルエンスルホネート、Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール、ジフ

エニルりん酸ジエチル、ジフェニルりん酸アジド、シアノりん酸ジエチル１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩などが用いられる。アミド形成試薬は、化合物（ＩＩ）に対して１当量ないしは３当量用いられる。このとき、例えば塩基として、無機塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど）、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンなど）、アルコラート類（例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウムなど）、有機金属試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウムなど）、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミドなどを１ないし大過剰、好ましくは１ないし５当量用いても良い。反応温度は０ないし２００℃、好ましくは０ないし１００℃である。使用する溶媒としては、炭化水素類(例えば、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど)、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、エステル類（例えば酢酸エチル、酢酸メチルなど）、プロトン性極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）が挙げられる。反応時間は、通常１０ないし２４時間、好ましくは１ないし１０時間である。

化合物（ＩＩ）と酸クロリドとの反応は、化合物（ＩＩ）に対して酸クロリドが１当量ないしは３当量用いられる。このとき、例えば塩基として、無機塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど）、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンなど）、アルコラート類（例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウムなど）、有機金属試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウムなど）、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミドなどを１ないし大過剰、好ましくは１ないし５当量用いても良い。反応温度は、０ないし２００℃、好ましくは０ないし６０℃である。使用する溶媒としては、炭化水素類(例えば、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど)、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど）、エーテル類（例えば、

テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、エステル類（例えば酢酸エチル、酢酸メチルなど）、プロトン性極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）、あるいはこれらの溶媒と水との混合液などが挙げられる。反応時間は、通常１０ないし２４時間、好ましくは１ないし１０時間である。

化合物（ＩＩ）と混合酸無水物との反応は、化合物（ＩＩ）と酸クロリドとの反応と同様にして行うことができる。

化合物（ＩＩ）と活性エステルとの反応は、まずカルボン酸を例えば、２，４，５－トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、２－ニトロフェノール、４－ニトロフェノールなどのフェノール類、例えば、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、１－ヒドロキシベンズトリアゾール、Ｎ－ヒドロキシピペリジン、Ｎ－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボジイミドなどのＮ－ヒドロキシ化合物とジシクロヘキシルカルボジイミドなどのアミド形成試薬を反応して活性エステルを合成した後、化合物（ＩＩ）と反応させる。反応は、化合物（ＩＩ）と酸クロリドとの反応と同様にして行うことができ、活性エステルの合成に引き続いて行うことができる。

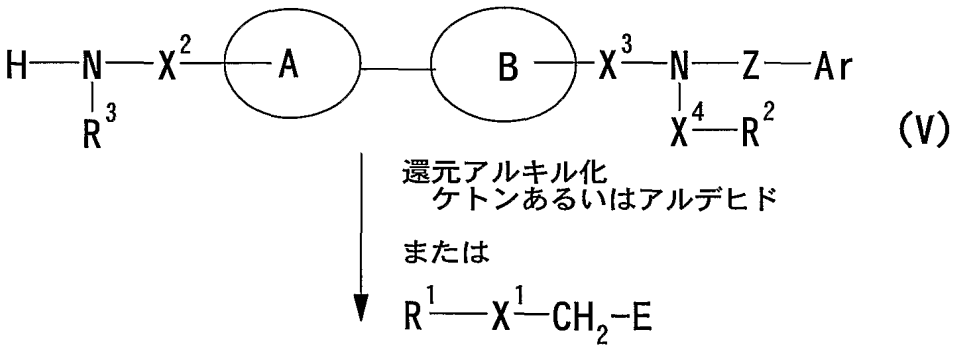
（Ａ）法における化合物（ＩＩ）のスルホニル化反応は、化合物（ＩＩａ）に対してスルホニルクロリド（Ａｒ－SO_2－Ｃｌ）を１当量ないしは３当量用いられる。このとき、例えば塩基として、無機塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど）、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンなど）、アルコラート類（例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウムなど）、有機金属試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウムなど）、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミドなどを１ないし大過剰、好ましくは１ないし５当量用いても良い。反応温度は０ないし２００℃、好ましくは０ないし６０℃である。使用する溶媒としては、炭化水素類(例えば、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど)、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジ

オキサン、ジエチルエーテルなど）、エステル類（例えば酢酸エチル、酢酸メチルなど）、プロトン性極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）、あるいはこれらの溶媒と水との混合液などが挙げられる。反応時間は、通常１０ないし２４時間、好ましくは１ないし１０時間である。

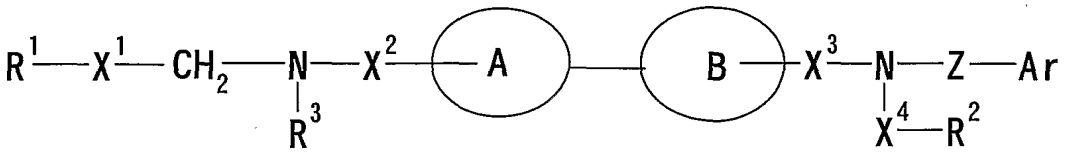
（Ａ－１）法および（Ａ－２）法は、（Ａ）法と同様にして行うことができる。

（Ａ－２）法における化合物（ＩＩ－ｉｉ）のイソシアネートとの反応、イソチオシアネートとの反応、アシル化反応及びスルホニル化反応は、化合物（ＩＩ）のイソシアネートとの反応、イソチオシアネートとの反応、アシル化反応及びスルホニル化反応と同様にして行うことができる。続く、P^1の脱保護反応は、それ自体公知の方法によって行うことができる。

（Ｂ）法



(V)



(I)

〔式中、Ｅはハロゲン(例えば塩素、臭素、よう素など)、メタンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

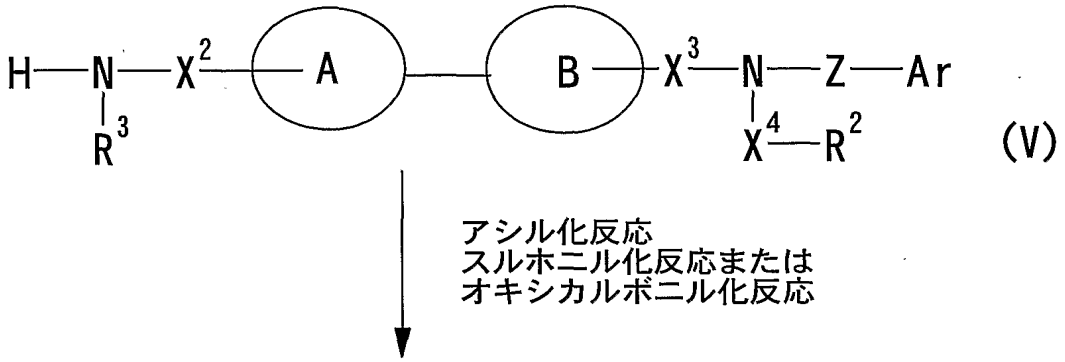
（Ｂ）法における化合物（Ｖ）の還元アルキル化反応は、化合物（Ｖ）に対してケトンあるいはアルデヒドを１当量ないし大過剰、好ましくは１当量ないし５当量用いてシッフ塩基を形成させ、これを例えば、シアノ水素化ほう素ナトリウム、

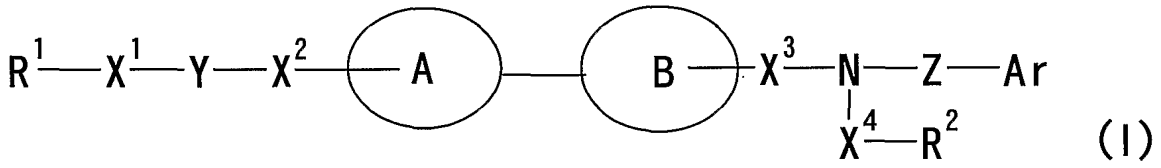
トリアセトキシほう素ナトリウム、水素化ほう素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素化物を１当量ないし大過剰、好ましくは１当量ないし３当量用いて用いて還元して行うことができる。このとき、例えば反応促進剤として、酢酸、塩酸などの酸を１ないし大過剰、好ましくは１ないし３当量用いても良い。反応温度は、０ないし２００℃、好ましくは０ないし６０℃である。使用する溶媒としては、プロトン性極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）、炭化水素類(例えば、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど)、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、エステル類（例えば酢酸エチル、酢酸メチルなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応時間は、通常１０ないし２４時間、好ましくは１ないし１０時間である。

（Ｂ）法における化合物（Ｖ）と式$R^1-X^1-CH_2-E$で表される化合物またはその塩との反応は、化合物（Ｖ）に対して、$R^1-X_1-CH_2-E$を１当量ないし大過剰、好ましくは１当量ないし３当量用いる。このとき、例えば塩基として、無機塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど）、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンなど）、アルコラート類（例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウムなど）、有機金属試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウムなど）、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミドなどを１ないし大過剰、好ましくは１ないし５当量用いても良い。反応温度は、０ないし２００℃、好ましくは０ないし１００℃である。使用する溶媒としては、プロトン性極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）、炭化水素類(例えば、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど)、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、エステル類（例えば酢酸エチル、酢酸メチルなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）、

あるいはこれらの溶媒と水との混合液などが挙げられる。反応時間は、通常１０ないし２４時間、好ましくは１ないし１０時間である。

（Ｃ）法



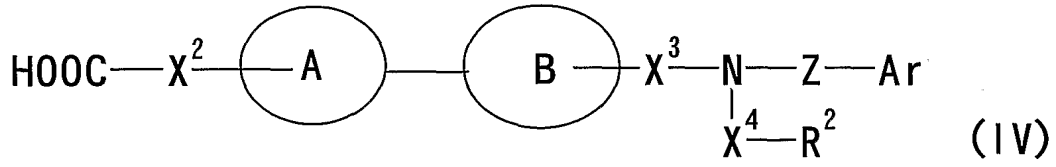


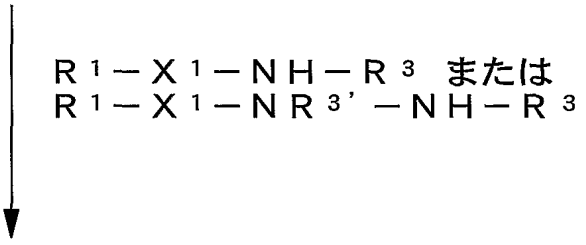
〔式中、Ｙは－Ｏ－ＣＯ－ＮＲ^{3}－、－ＣＯ－ＮＲ^{3}－または－ＳＯ$_{2}$－ＮＲ^{3}－を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

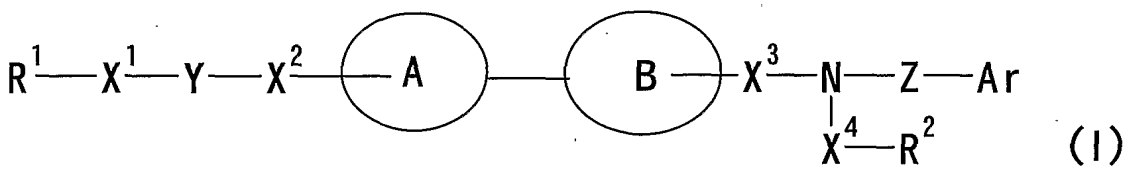
（Ｃ）法における化合物（Ｖ）のアシル化反応あるいはスルホニル化反応は、（Ａ）法における化合物（ＩＩ）のアシル化反応あるいはスルホニル化反応と同様にして行うことができる。（Ｃ）法における化合物（Ｖ）のオキシカルボニル化反応は、例えば化合物（Ｖ）に対して炭酸無水物あるいはハロゲン化炭酸エステルを１当量ないし大過剰、好ましくは１当量ないし３当量用いる。このとき、例えば塩基として、無機塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど）、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンなど）、アルコラート類（例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウムなど）、有機金属試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウムなど）、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミドなどを１ないし大過剰、好ましくは１ないし５当量用いても良い。反応温度は、０ないし２００℃、好ましくは０ないし１００℃である。使用する溶媒としては、炭化水素類(例えば、ヘキサン、ベンゼン、トル

エンなど)、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、エステル類（例えば酢酸エチル、酢酸メチルなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）、あるいはこれらの溶媒と水との混合液などが挙げられる。反応時間は、通常１０ないし２４時間、好ましくは１ないし１０時間である。

（Ｄ）法

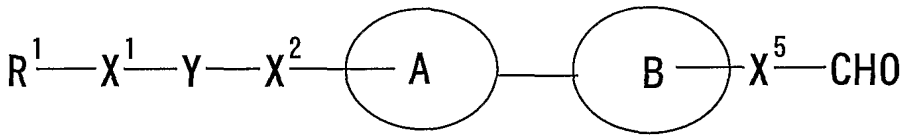






〔式中、Ｙは－ＮＲ^{3}－ＣＯ－または－ＮＲ^{3}’－ＮＲ^{3}－ＣＯ－を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

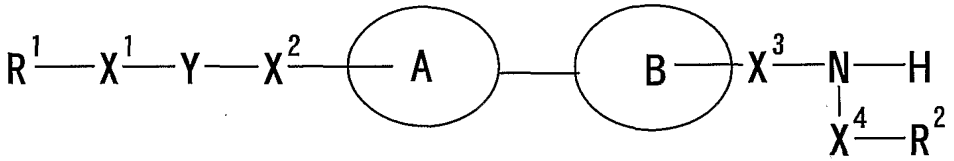
（Ｄ）法における化合物（ＩＶ）と式 Ｒ^{1}－Ｘ^{1}－ＮＨ－Ｒ^{3}またはＲ^{1}－Ｘ^{1}－ＮＲ^{3}’－ＮＨ－Ｒ^{3}で表される化合物またはその塩との縮合反応は、化合物（ＩＩ）とカルボン酸とのアミド形成試薬を用いた反応、化合物（ＩＩ）と酸クロリドあるいは混合酸無水物との反応と同様の条件下で行うことができる。



(VI)

還元アミノ化

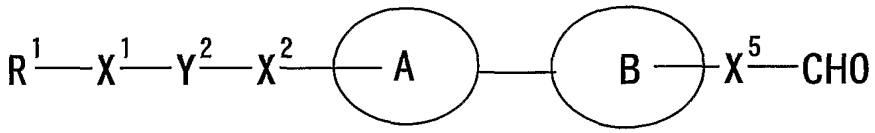
HNX^4R^2



(II)

[X^5は結合手または置換されていてもよい２価の炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

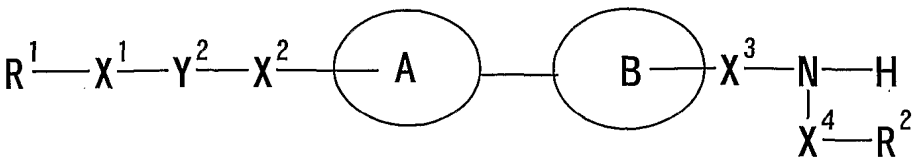
化合物（ＩＩ）は、（ＶＩ）で表される化合物を（Ｂ）法における化合物（Ｖ）の還元アルキル化反応と同様の方法によって合成できる。



(VI-ii)

還元アミノ化

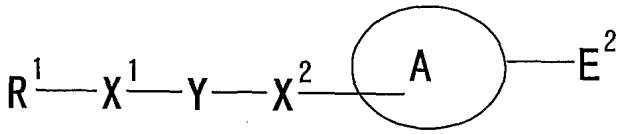
HNX^4R^2



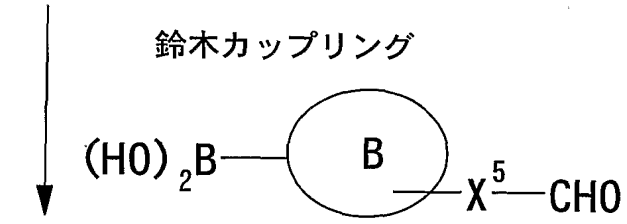
(II-ii)

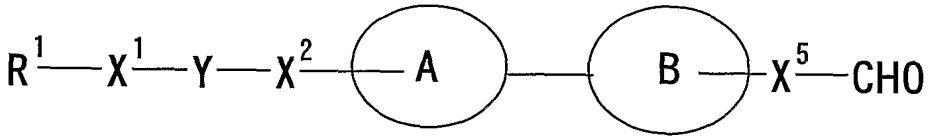
[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

化合物（ＩＩ－ｉｉ）は、（ＶＩ－ｉｉ）で表される化合物を（Ｂ）法における化合物（Ｖ）の還元アルキル化反応と同様の方法によって合成できる。



(VII)

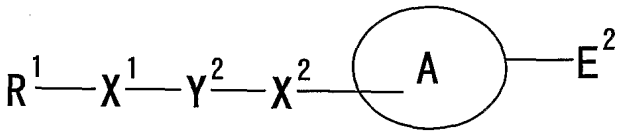




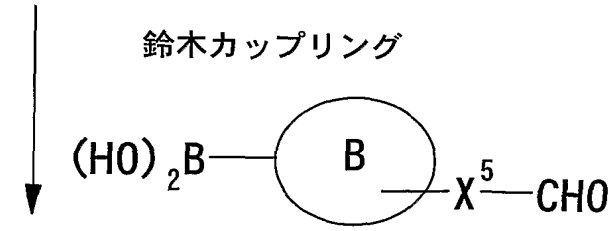
(VI)

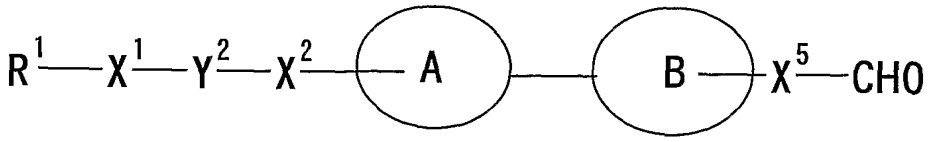
[式中、E^2はハロゲン(例えば塩素、臭素、よう素など)を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

化合物（ＶＩ）は、化合物（ＶＩＩ）をそれ自体公知の鈴木カップリング反応を用いて合成することができる。



(VII-ii)





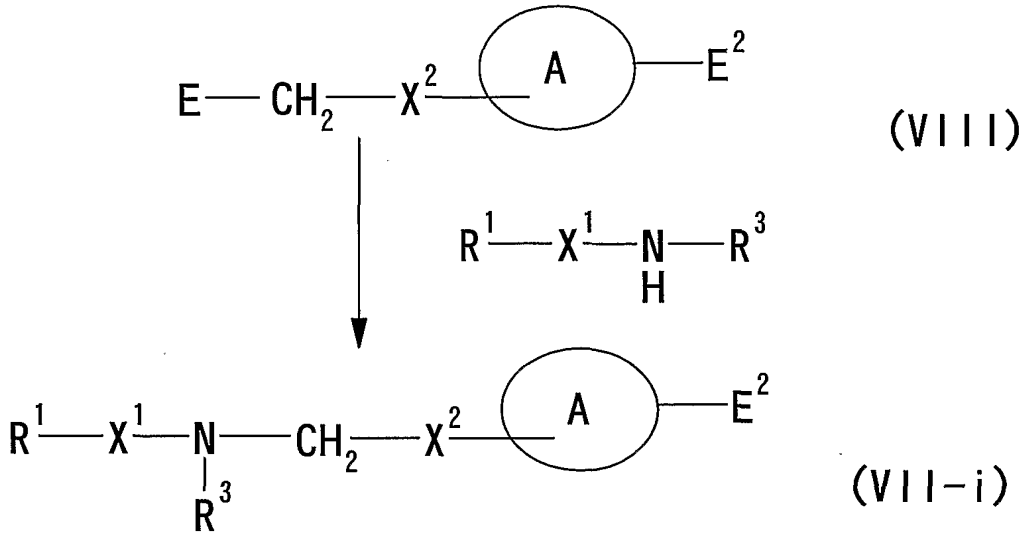
(VI-ii)

化合物（ＶＩ－ｉｉ）は、化合物（ＶＩＩ－ｉｉ）をそれ自体公知の鈴木カップリング反応を用いて合成することができる。

化合物（ＶＩＩ）の内、Ｙが－ＮＲ^3－ＣＨ$_2$－である化合物（ＶＩＩ－ｉ）は、

例えば次の方法、（Ｅ）、（Ｆ）、（Ｇ）法によって合成することができる。

（Ｅ）法



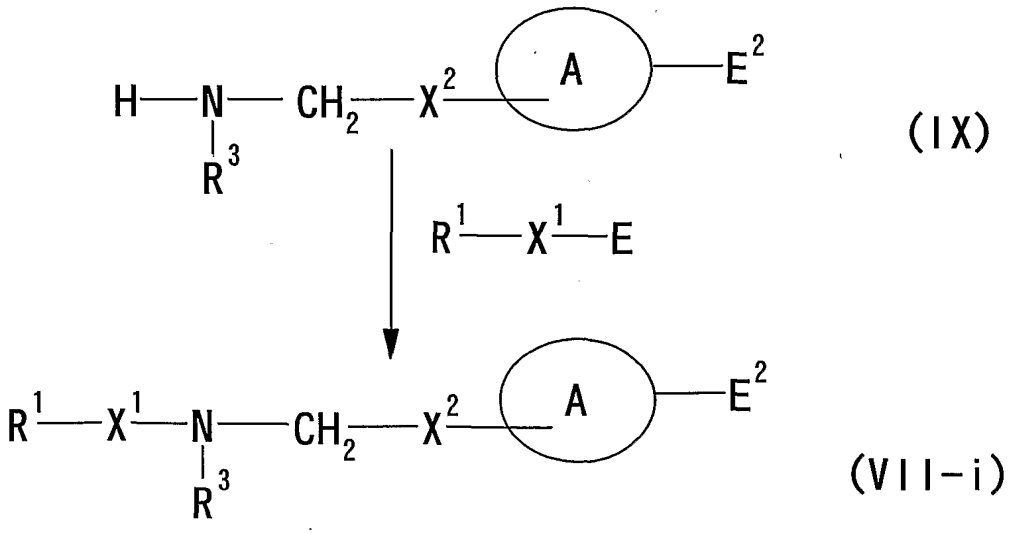
(VIII)

(VII-i)

［式中の記号は前記と同意義を示す。］

（Ｅ）法における（ＶＩＩＩ）と式 Ｒ^{1}－Ｘ^{1}－ＮＨ－Ｒ^{3}で表される化合物またはその塩との反応は、（Ｂ）法における化合物（Ｖ）と式 Ｒ^{1}－Ｘ^{1}－Ｅで表される化合物またはその塩との反応と同様の方法によって行うことができる。

（Ｆ）法



(IX)

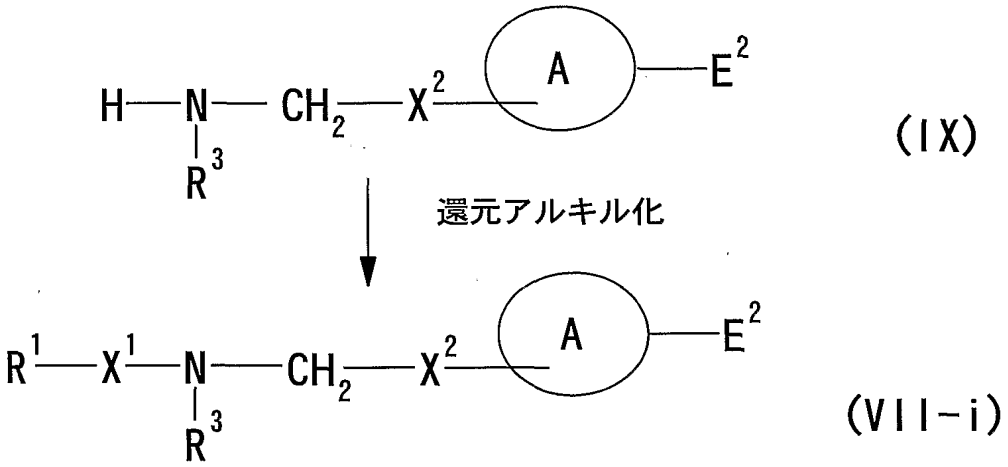
(VII-i)

［式中の記号は前記と同意義を示す。］

（Ｆ）法における（ＩＸ）と式 Ｒ^{1}－Ｘ^{1}－Ｅで表される化合物またはその塩と

の反応は、（B）法における化合物（V）と式 R^1-X^1-E で表される化合物またはその塩との反応と同様の方法によって行うことができる。

（G）法

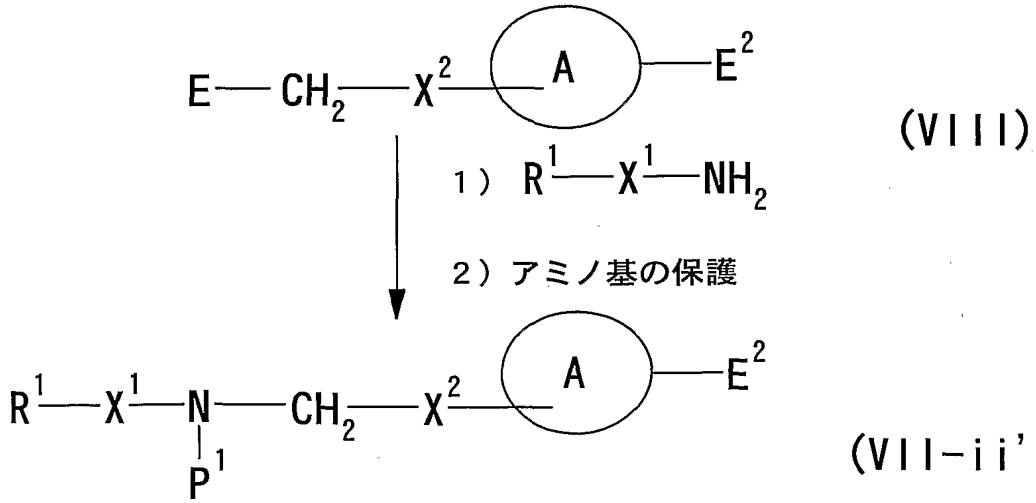


[式中の記号は前記と同意義を示す。]

（G）法における化合物（ＩＸ）の還元アルキル化反応は、（B）法における化合物（V）の還元アルキル化反応と同様の方法によって行うことができる。

化合物（ＶＩＩ－ｉｉ）の内、Y^2が$-NP^1-CH_2-$である化合物（ＶＩＩ－ｉｉ’）は、例えば次の方法、（H）、（Ｉ）、（Ｊ）法によって合成することができる。

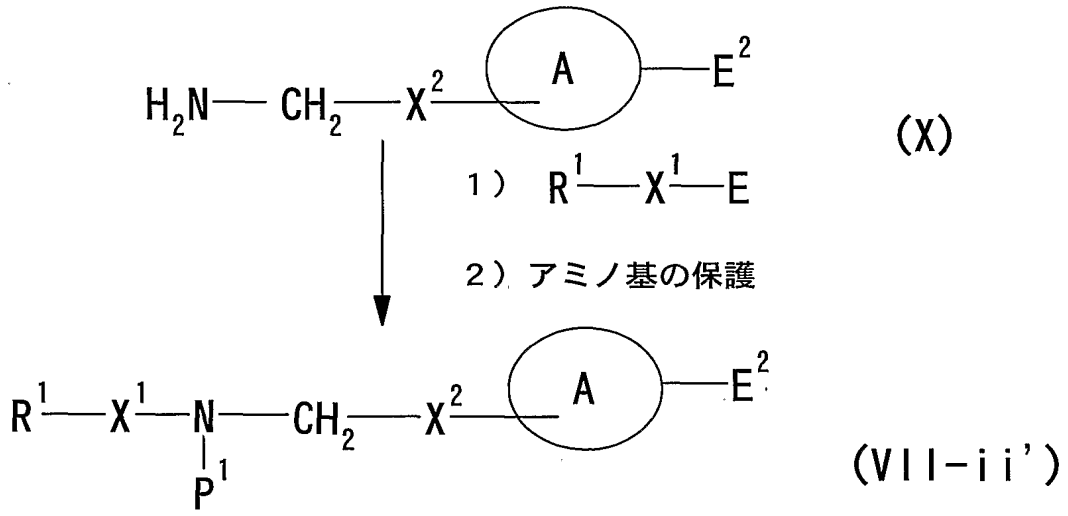
（H）法



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

（H）法における化合物（ＶＩＩＩ）の式 $R^1-X^1-NH_2$で表される化合物またはその塩との反応は、（B）法における化合物（V）と式 R^1-X^1-Eで表される化合物またはその塩との反応と同様の方法によって行うことができる。続く、アミノ基の保護は、それ自体公知の方法によって行うことができる。

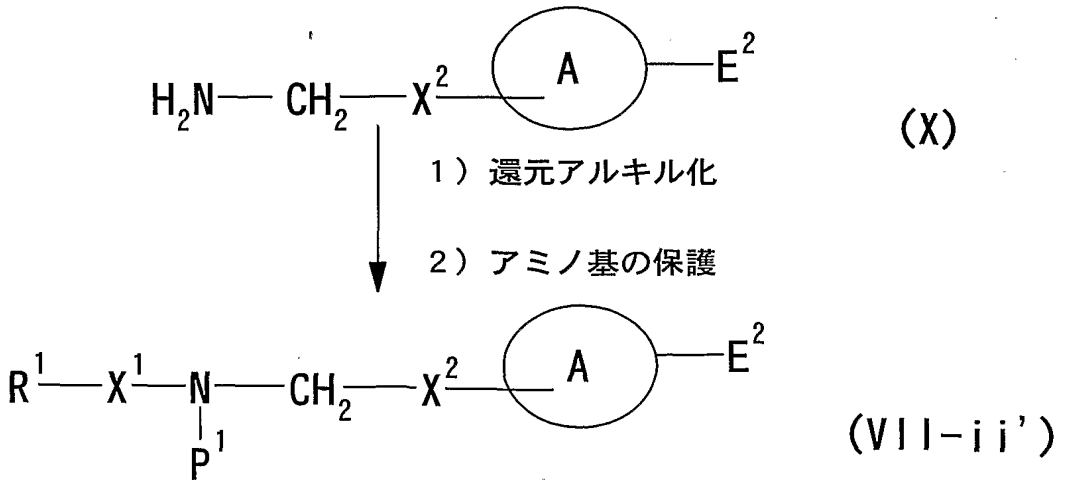
（I）法



［式中の記号は前記と同意義を示す。］

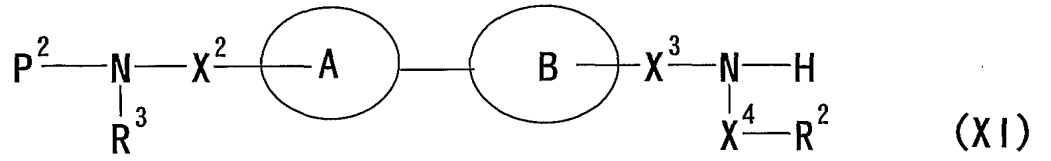
（I）法における化合物（X）の式 R^1-X^1-Eで表される化合物またはその塩との反応は、（B）法における化合物（V）と式 R^1-X^1-Eで表される化合物またはその塩との反応と同様の方法によって行うことができる。続く、アミノ基の保護は、それ自体公知の方法によって行うことができる。

（J）法

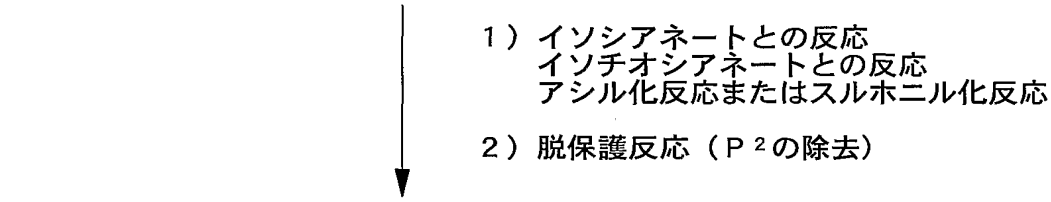


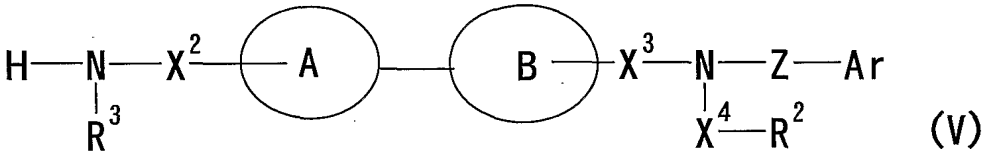
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

（Ｊ）法における化合物（Ｘ）の還元アルキル化反応は、（Ｂ）法における化合物（Ｖ）の還元アルキル化反応と同様の方法によって行うことができる。続く、アミノ基の保護は、それ自体公知の方法によって行うことができる。



(XI)

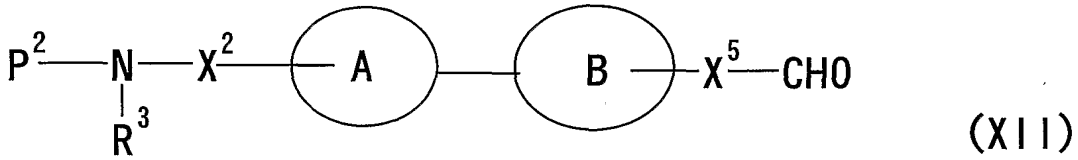




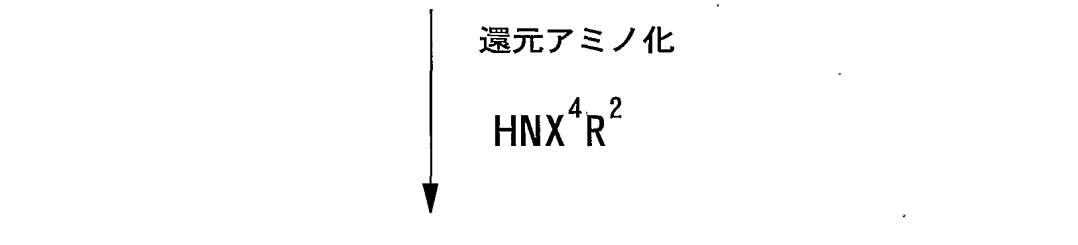
(V)

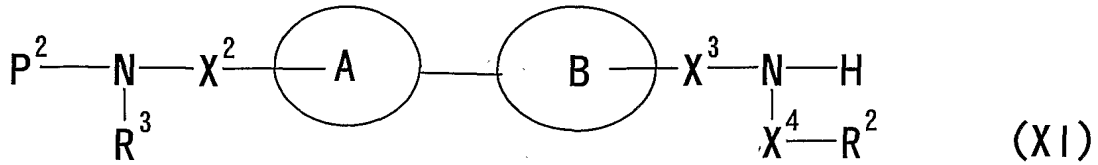
[式中、Ｐ²はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

（Ｂ）法における化合物（Ｖ）は、化合物（ＸＩ）から（Ａ）法の化合物（Ｉ）の合成と同様の方法によって合成することができる。



(XII)

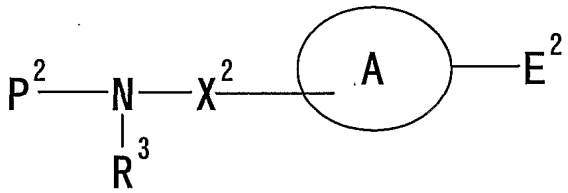




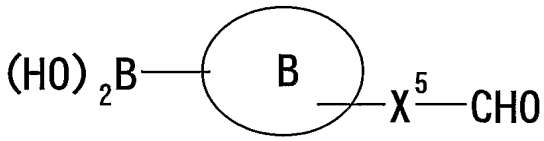
(XI)

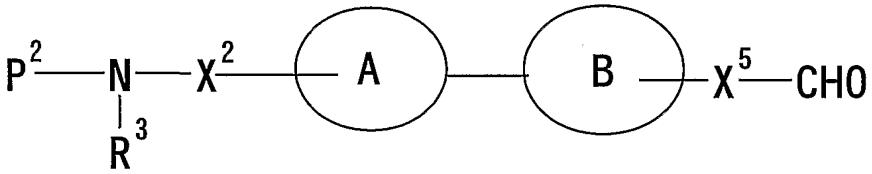
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物（ＸＩ）は、化合物（ＸＩＩ）を（Ｂ）法における化合物（Ｖ）の還元アルキル化反応と同様の方法によって還元アルキル化反応することによって合成することができる。



(XIII)

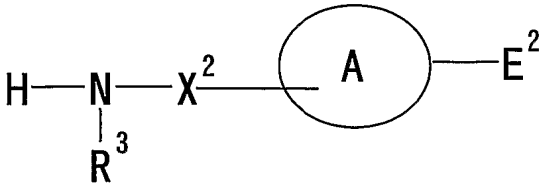




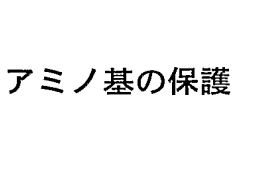
(XII)

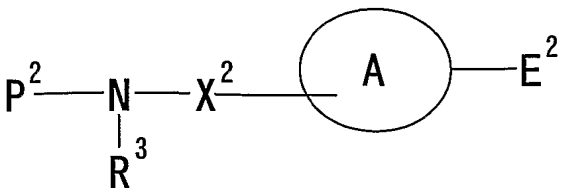
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物（ＸＩＩ）は、化合物（ＸＩＩＩ）をそれ自体公知の鈴木カップリング反応を用いて合成することができる。



(XIV)

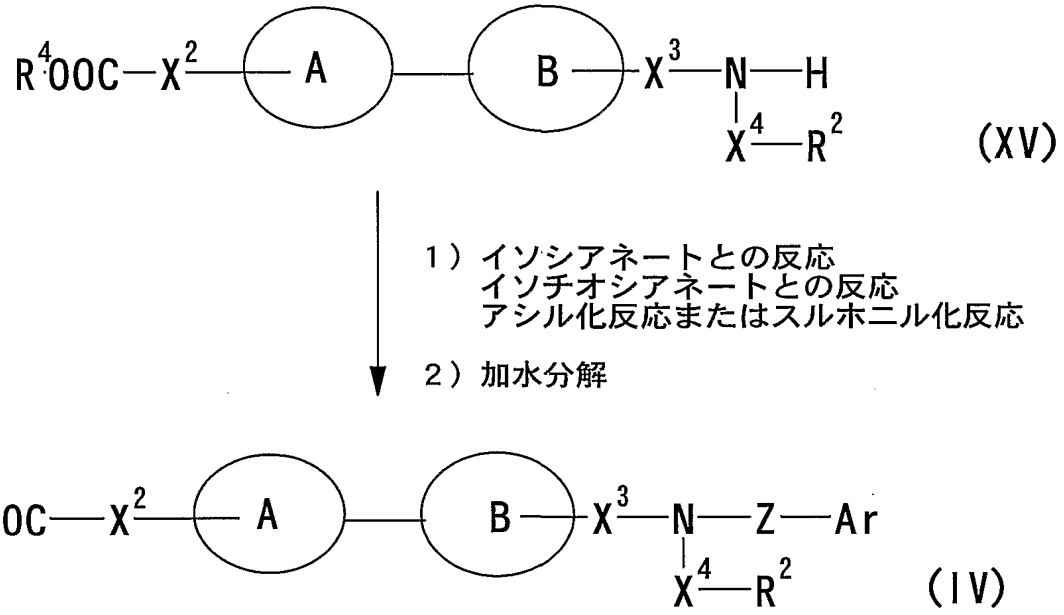




(XIII)

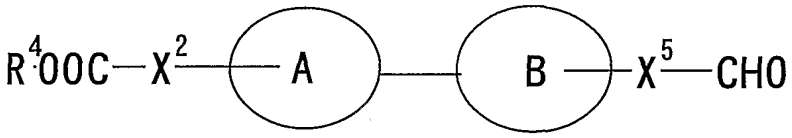
［式中の記号は前記と同意義を示す。］

化合物（ＸＩＶ）のアミノ基の保護は、それ自体公知の方法によって行うことができる。



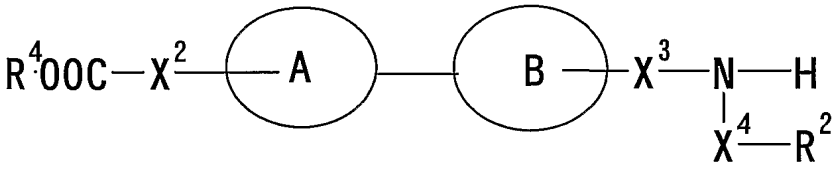
［式中、Ｒ^{4}は低級（Ｃ$_{1-6}$）アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。］

化合物（ＩＶ）は、化合物（ＸＶ）から、（Ａ）法の化合物（Ｉ）の合成と同様の方法によって合成することができる。続く、エステルの加水分解は、エステル体を酸または塩基で処理することによって行うことができる。すなわち、エステル体を酸（例えば、塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸、よう素酸など）または塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなど）の水または低級アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど）溶液中、０ないし１００℃、好ましくは１０℃ないし５０℃で、０．５ないし５０時間、好ましくは１ないし５時間反応させることによって行うことができる。酸または塩基の強さとしては、１ないし１０規定がよく、好ましくは２ないし５規定である。



(XVI)

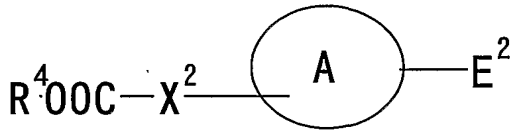




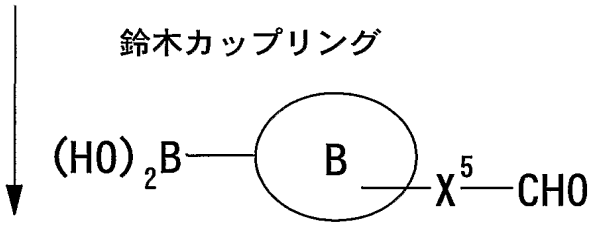
(XV)

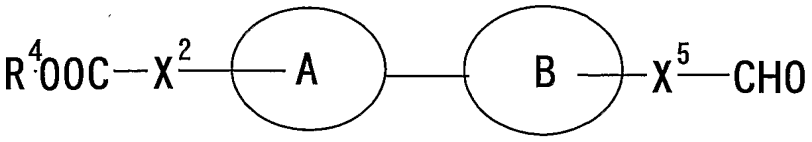
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物（ＸＶ）は、化合物（ＸＶＩ）を（Ｂ）法における化合物（Ｖ）の還元アルキル化反応と同様の方法によって合成することができる。



(XVII)

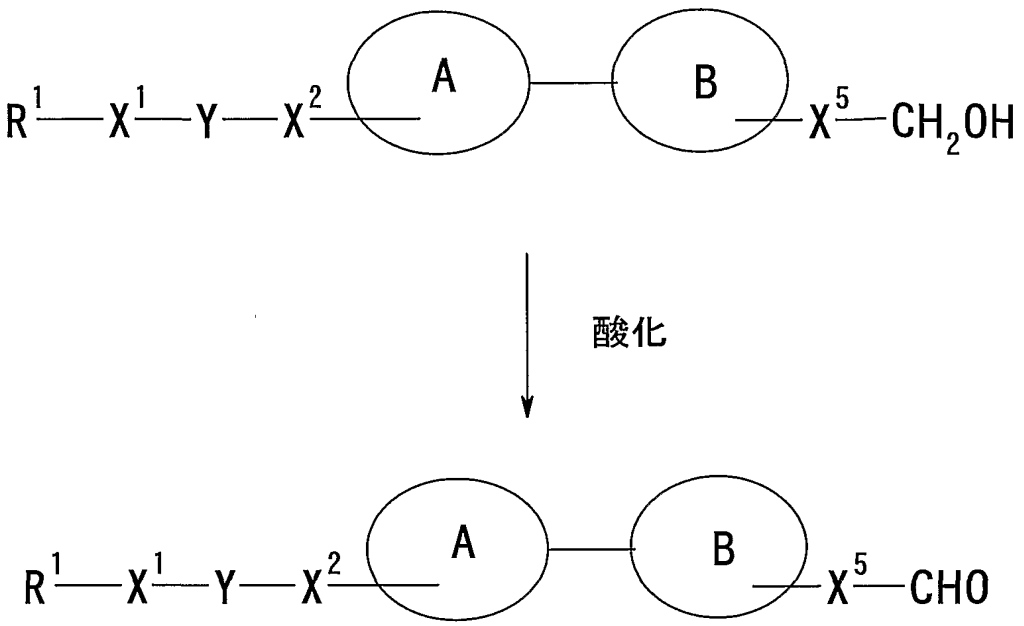




(XVI)

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物（ＸＶＩ）は、化合物（ＸＶＩＩ）をそれ自体公知の鈴木カップリング反応を用いて合成することができる。

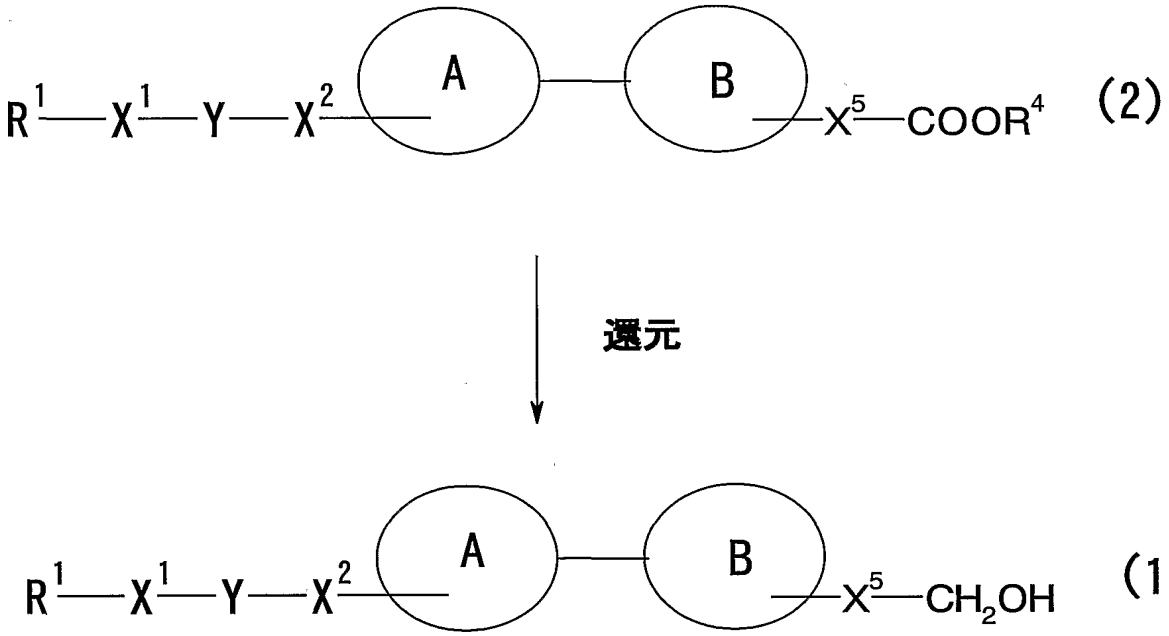


[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

化合物（ＶＩ）は、式（１）で表される化合物またはその塩〔化合物（１）〕を酸化することによって合成できる。

化合物（１）のアルデヒド体への酸化反応は、例えばアルコール体１当量に対して酸化剤を１ないし２０当量使用する。かかる酸化剤としては、活性二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム（ＰＣＣ）、２クロム酸ピリジニウム（ＰＤＣ）、ジメチルスルホキシド－酸無水物(無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸など)、ジメチルスルホキシド－塩化チオニル、ジメチルスルホキシド－塩化スルフリル、ジメチルスルホキシド－塩化オキサリル、ジメチルスルホキシド－塩素、および酸(リン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸など)存在下のジメチルスルホキシド－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）などが挙げられる。この際用いられる溶媒は、酸化剤の種類によって適宜選択することができ、例えばエーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等)、ハロゲン化炭化水素(例、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン等)、非プロトン性極性溶媒(例、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)などが挙げられる。反応時間は０．５ないし４８時間、好ましくは1ないし２４時間である。反応温度は酸化剤の種類によって適宜選択し、－８０℃から＋１００℃、好ましくは－７０℃から＋３０℃で行う

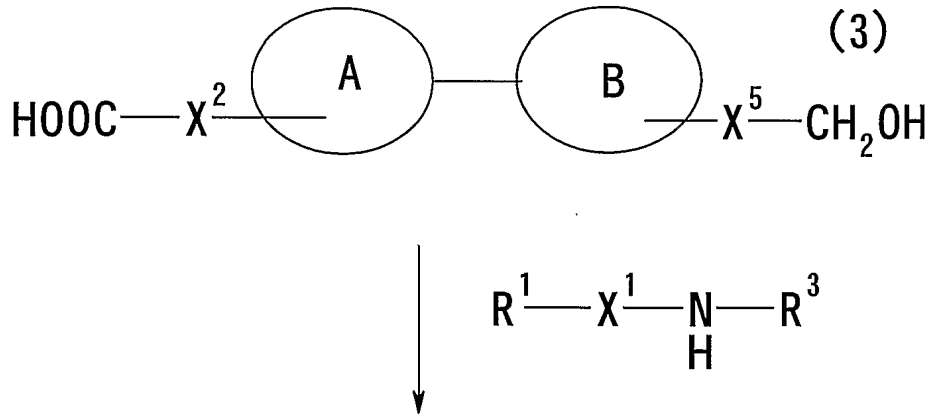
ことができる。

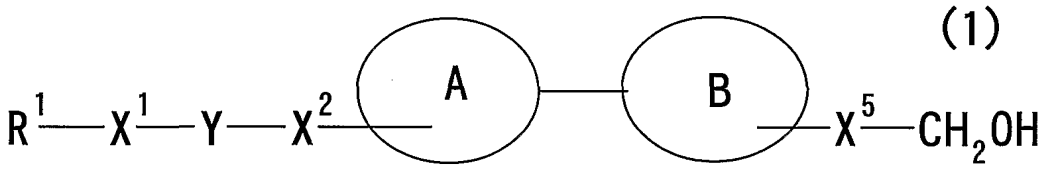


[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

化合物（１）は、式（２）で表される化合物またはその塩を還元することによって合成することができる。

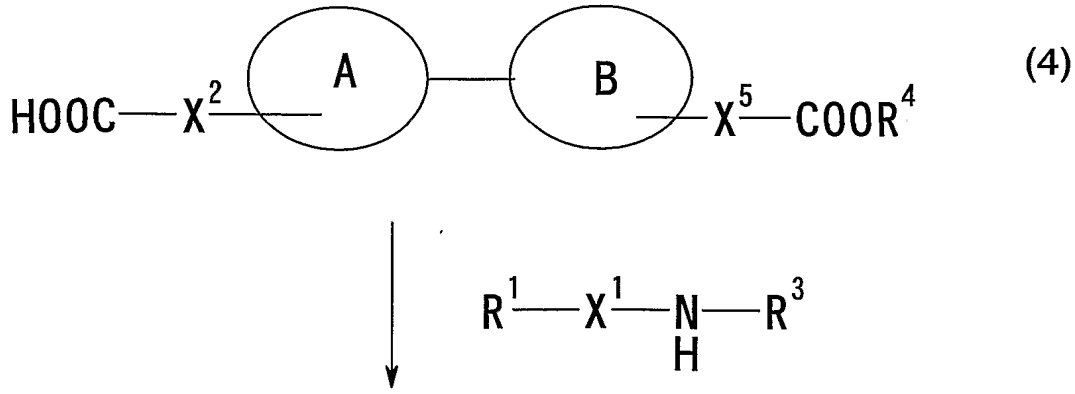
化合物（２）の還元反応では、化合物（２）に対して還元剤を１当量ないし大過剰、好ましくは２－１０当量使用する。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素錯化合物やジボランなどが挙げられる。この際用いる溶媒は、還元剤の種類により適宜選択することができ、例えばアルコール類(例、メタノールやエタノール等)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等)、ハロゲン化炭化水素(例、塩化メチレン、クロロホルム等)、非プロトン性極性溶媒(例、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)などが挙げられる。反応時間は０．５ないし７２時間、好ましくは１ないし２４時間である。反応は－８０から＋１００℃好ましくは－８０から＋３０℃で行うことができる。

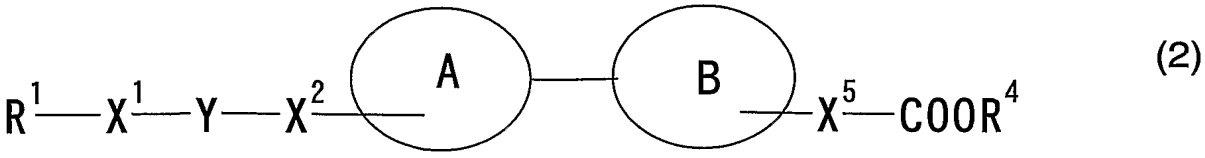




[式中、Ｙは－ＮＲ^{3}－ＣＯ－を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

化合物（３）と式Ｒ^{1}－Ｘ^{1}－ＮＨ－Ｒ^{3}で表される化合物またはその塩との反応は、Ｄ法における化合物（ＩＶ）と式Ｒ^{1}－Ｘ^{1}－ＮＨ－Ｒ^{3}で表される化合物またはその塩との反応と同様の方法によって合成することができる。

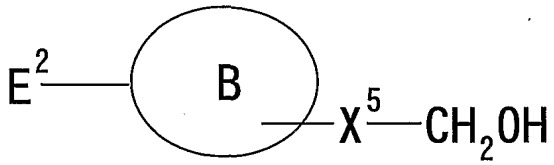




[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

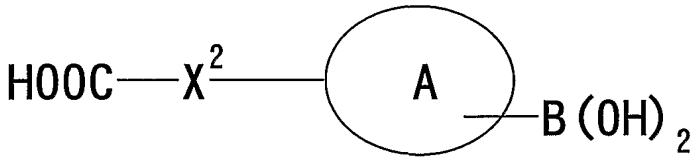
化合物（４）と式Ｒ^{1}－Ｘ^{1}－ＮＨ－Ｒ^{3}で表される化合物またはその塩との反

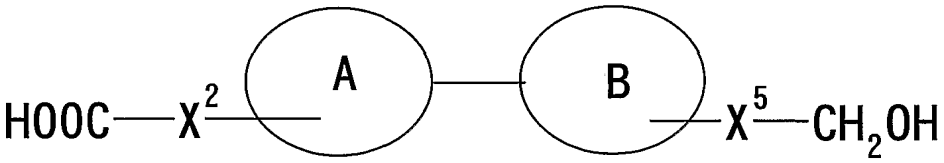
応は、D法における化合物（IV）と式$R^1-X^1-NH-R^3$で表される化合物またはその塩との反応と同様の方法によって合成することができる。



(5)

鈴木カップリング

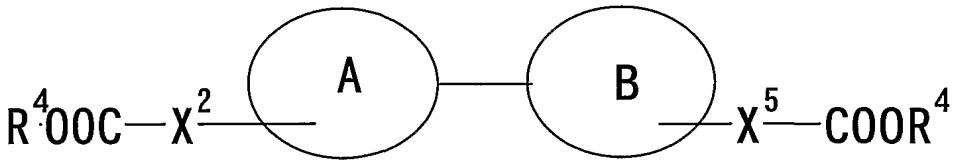




(3)

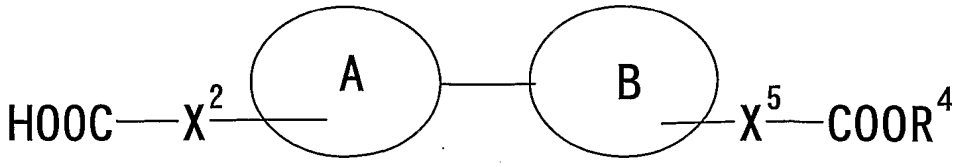
[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

化合物（3）は、それ自体公知の鈴木カップリングを用いて、化合物（5）とボロン酸を反応させることによって合成することができる。



(6)

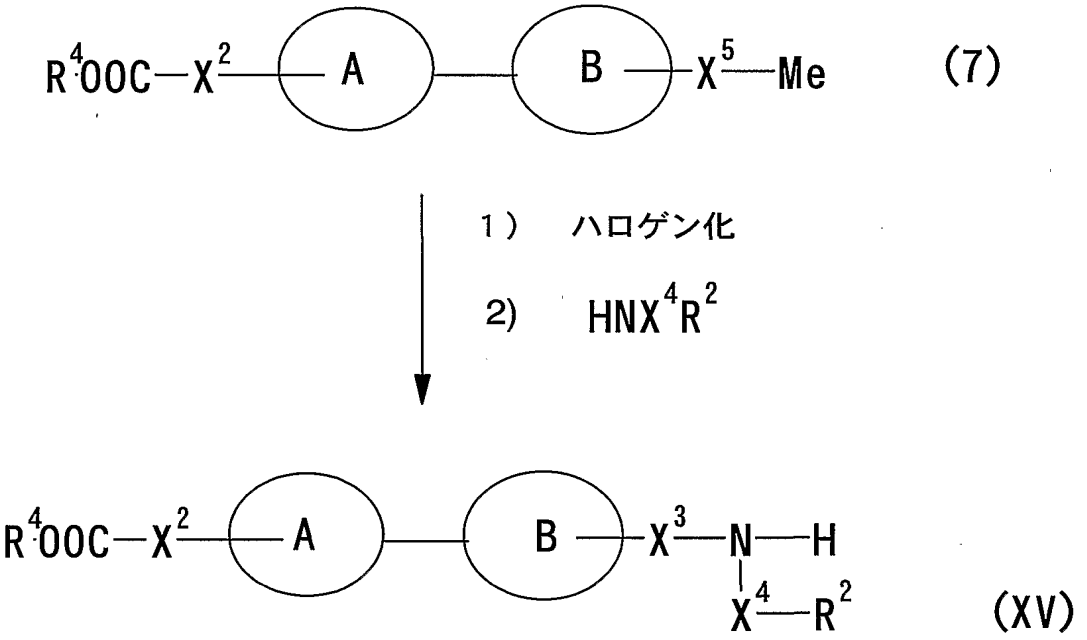
加水分解



(4)

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

化合物（４）は、化合物（６）を１当量の塩基を用いて加水分解することによって合成することができる。すなわち、化合物（４）を０．５ないし１．５当量、好ましくは１当量の塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなど）水または低級アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど）溶液中、０ないし１００℃、好ましくは１０℃ないし５０℃で１ないし４８時間、好ましくは１ないし１２時間反応させることによって合成することができる。



［式中の各記号は前記と同意義を示す。］

化合物（ＸＶ）は、化合物（７）をハロゲン化した後、アミンと反応させることによっても合成することができる。

すなわち、化合物（７）のハロゲン化反応は、化合物（７）に対して１ないし大過剰、好ましくは、１ないし１０当量のハロゲン化剤、例えばＮ－ハロゲノイミド（例えば、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－クロロスクシンイミドなど）、Ｎ－ハロゲノラクタム（例えば、Ｎ－ブロモカプロラクタムなど）、Ｎ－ハロゲノフタルイミド（例えば、Ｎ－ブロモフタルイミド）、１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントインなどが用いられる。この際用いられる溶媒は、ハロゲン化炭化水素（例、四塩化炭素、塩化メチレン、クロロホルム等）、芳香族炭化水

素類（例えば、ベンゼンなど）、エステル類（例えば、酢酸エチル、酢酸メチルなど）などが挙げられる。反応の際には、触媒として例えば、２，２－アゾビス（イソブチロニトリル）、過安息香酸などを添加するか、光照射を行うことによって反応を促進させることができる。反応時間は０．５ないし４８時間、好ましくは1ないし１２時間である。反応温度は－２０℃から＋２００℃、好ましくは０℃から＋１００℃で行うことができる。

以上の方法によって得られる化合物（Ｉ）は、たとえば再結晶、蒸留，クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。かくして得られる化合物（Ｉ）が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和など）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

さらに、化合物（Ｉ）が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段により、ｄ体、１体に分離することができる。

本発明の化合物（Ｉ）は、優れたＬＤＬ受容体増加作用及び脂質低下作用を有し、かつ低毒性である。よって、これらの化合物及びその塩は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えば動脈硬化性疾患予防治療薬、高脂血症予防治療薬、糖尿病、高血圧症および腎疾患合併症予防治療薬等として安全に用いることができる。

化合物（Ｉ）は、原末のままでもよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、三二

酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、矯味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム等）及び保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン酸等）等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の予防治療剤は、化合物（Ｉ）を疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。化合物（Ｉ）の本発明製剤中の含有量は、通常製剤全体の０．１ないし１００重量％である。また本発明で用いられる製剤は、活性成分として化合物（Ｉ）以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。

具体的には、錠剤の製造法は、化合物（Ｉ）をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、化合物（Ｉ）をそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、化合物（Ｉ）の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又は化合物（Ｉ）の一定量をとり注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加剤することもできる。

また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることもできる。本発明の徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（ｏ／ｗ法、ｗ／ｏ／ｗ法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

本発明の徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ ８０，ＨＣＯ－６０等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいはこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール８１２等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。

本発明の徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約０．１ないし約３００μｍであり、好ましくは、約１ないし約１５０μｍ、さらに好ましくは約２ないし約１００μｍである。

マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

本発明の製剤は、低毒性で、医薬品として有用であり、優れたＬＤＬ受容体増加作用、脂質低下作用を有する。それゆえ、本発明の製剤は、これらの薬理作用に基づく疾患の予防治療薬として有用である。すなわち、動脈硬化性疾患、高脂血症、高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う合併症（例、高脂血症あるいは動脈硬

化症を伴う糖尿病合併症、高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う高血圧合併症など）、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、肥満症、腎疾患、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、腎不全および腎透析合併症、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈、心弁膜症、心筋梗塞後遺症、脳卒中、脳梗塞、一過性脳虚血、アルツハイマー病、骨粗しょう症、末梢血管疾患、血栓症、膵障害等の治療又は予防に用いることができる。なかでも、高脂血症；動脈硬化症；高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う合併症（例、高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う糖尿病合併症、高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う高血圧合併症など）；などに用いるのが好ましい。

化合物（I）及びその塩はコレステロール及びトリグリセリド低下作用を有している。それらの生物学的性質を考えると、高脂血症、特に高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症及び高コレステロール血症並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変及びそれらの続発症、例えば、冠動脈疾患、心筋梗塞、虚血性脳疾患、脳虚血、動脈瘤、脳動脈硬化、末梢動脈硬化症、間欠性跛行、壊疽等の治療及び予防に特に適している。

これらの疾患の治療において、化合物（Ｉ）は単独で予防及び／又は治療のために使用されてもよく、またその他の脂質低下薬又はコレステロール低下薬と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせが可能な成分としては、例えば、（１）フィブラート類（例えば、クロフィブラート、ベザフィブラート、ジェムフィブロジル、フェノフィブラート等）、ニコチン酸、その誘導体及び類縁体（例えば、アシピモックス、プロブコール等）、（２）胆汁酸結合樹脂（例えば、コレスチラミン、コレスチポール等）、コレステロール吸収を抑制する化合物（例えば、シトステロール、ネオマイシン等）、（３）コレステロール生合成を阻害する化合物、例えば、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬（ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン等）、スクアレン合成酵素阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬（例えば、ＮＢ－５９８及びその類縁化合物等）、オキシドスクアレン－ラノステロールサイクラーゼ阻害薬（例えば、

デカリン誘導体、アザデカリン誘導体、インダン誘導体等）、（4）コレステロール転送にかかわる薬剤、例えば、 コレステリルエステル転送蛋白（ＣＥＴＰ）阻害薬、ＣＥＴＰワクチン、ＡＣＡＴ阻害薬、（5）抗酸化薬、例えばプロブコール、ビタミンＥなど、（6）エイコサペンタエン酸等が挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、ＭＴＰ（ミクロソームトリグリセリド転送タンパク）阻害薬（例えば、ｉｍｐｌｉｔａｐｉｄｅ等）等が挙げられる。

加えて、化合物（Ｉ）は、高カイロミクロン血症と関連する疾患、例えば、急性膵炎の予防治療に適している。膵炎発症の機序については、カイロミクロンによって膵毛細血管に微小塞栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため膵リパーゼによってトリグリセリドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。したがって、本発明の化合物（Ｉ）はトリグリセリド低下作用を有するので、単独で、又は既知の治療法と組み合わせて膵炎の予防治療に使用し得る。本疾患の予防治療のために、化合物（Ｉ）は経口投与又は局所投与でき、またそれらは単独であるいは既知の活性化合物、例えば、アプロチニン、メタンスルホン酸ガベキサート、メタンスルホン酸ナファモスタート、シチコリンやウリナスタチン等と組み合わせて使用し得る。

化合物（Ｉ）の更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症が挙げられる。これには、高血圧症、糖尿病、インスリン抵抗性（シンドロームＸ）、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全等が含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を増悪させ、いわゆる悪循環を形成しているといわれている。脂質低下作用から考えて、化合物（Ｉ）はこれらの疾患の治療及び進展予防にも適しており、その際化合物（Ｉ）は単独で、又は既知の活性化合物と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。高血圧症治療薬との併用では、例えば、（１）利尿薬（例えば、フロセミド、スピロノラクトン等）、（２）交感神経抑制薬（例えば、アテノロール等）、（３）アンジオテンシンII拮抗薬（例えば、ロサルタン、カンデサルタン等）、（４）アンジオテンシンＩ変換酵素阻害薬（例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等）、（５）カルシウム拮抗薬（例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン等）等が挙げられる。また、糖尿病治療薬との併用では、例えば、

（１）インスリン製剤（例えば、ヒトインスリン等）、（２）スルホニルウレア剤（例えば、グリベンクラミド、グリクラジド等）、（３）α－グルコシダーゼ阻害剤（例えば、ボグリボース、アカルボース等）、（４）インスリン感受性増強剤（例えば、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾン等）、（５）アルドース還元酵素阻害剤（例えば、エパルレスタット、トルレスタット等）、グリケーション阻害剤（例えば、アミノグアニジン等）等が挙げられる。甲状腺機能低下症の治療薬との併用では、乾燥サイロイド、レボチロキシンナトリウム、リオチロニンナトリウム等と、また腎疾患治療薬との併用では、プレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムフロセミド、ブメタニド、アゾセミド等と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

本発明の化合物（Ｉ）の更に可能な用途としては、血栓形成の抑制が挙げられる。血中トリグリセリド値と血液凝固に関与する第 VII 因子とは正相関し、ω－３系脂肪酸の摂取によりトリグリセリドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセリド血症が血栓形成を促進するとも考えられている。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のＶＬＤＬが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベータインヒビター分泌を強く増加させたことから、トリグリセリドが線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、トリグリセリド低下作用から考えて、化合物（Ｉ）は血栓形成の予防及び治療に適している。その際それらは単独で、又は既知の治療薬、例えばジピリダモール、塩酸ジラゼプ、血栓溶解剤（例えば、ヘパリンナトリウム、ウロキナーゼ等）、抗血小板薬（例えば、アスピリン、スルフィンピラゾン、塩酸チクロピジン、シロスタゾール等）と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

式（Ｉ）の化合物のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。式（Ｉ）の化合物の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際式（Ｉ）の化合物は単独あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することができる。この場合の可能な組合わせとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤〔例、エストロゲン製剤、イプリフラボン（オステン）、ラロキシフェン、オサテロン、チボロン等〕、カルシトニン類、ビタミンＤ製剤〔例、アルファカルシ

ドール、カルシトリオール等〕、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、クロドロネート等）などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、ＰＴＨなどの骨形成促進剤などが挙げられる。

式（Ｉ）の化合物の更に注目に値する適用例として、アルツハイマー病の予防、治療が挙げられる。血中コレテロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。式（Ｉ）で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラックは、その優れた脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、式（Ｉ）で表わされる化合物またはその塩は、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例えば、アリセプト、エクセロンなど)、アミロイドβ産生・分泌阻害薬(例えば、JT-52やLY-374973などのγあるいはβセクレターゼ阻害剤、あるいはSIB-1848など)、アミロイドβ凝集阻害薬(例えば、PTI-00703やBETABLOC(AN-1792)など)、アミロイドβワクチンなどが挙げられる。

式（Ｉ）の化合物を上記各疾患に適用する際に、各種抗体、各種ワクチン製剤などと併用することも可能であり、また、各種遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNFα抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイドβワクチン製剤などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法などが挙げられる。

本発明の製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年令あるいは体重等によっても異なるが、例えば、高脂血症治療剤あるいは動脈硬化性疾患治療剤として、

成人患者に経口的に投与する場合、化合物（Ｉ）として１日当たり０．２～２００ｍｇ、好ましくは０．２～５０ｍｇ、さらに好ましくは１．５～３０ｍｇを１日１回ないし数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

また、本発明の徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年令あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分である化合物（Ｉ）の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、１日ないし３日あるいは１週間ないし３ヶ月に１回等状況によって適宜選ぶことができる。

発明の実施の形態

以下に、本発明の化合物（Ｉ）の薬理効果を示す実験結果について記載する。

試験例１：HepG2細胞におけるLDL受容体遺伝子の転写促進作用（レポーターアッセイ）

[試験方法]

ATCC(アメリカン タイプ カルチャーコレクション)から購入したHepG2細胞をRPMI1640 medium(10% FCS含有、フェノールレッド不含)中で1.6×10^4cells/well(80μl/well)の濃度に希釈した後、96穴ルミネッセンスプレート(Corning Costar)に播種した。24時間培養後、pGL3 basic/LDLRP 0.3μg/well、脂質(Superfect transfection reagent(QIAGEN)) 1μl/well、RPMI1640 medium(FCS、フェノールレッド、抗生物質不含) 20μl/wellの混合液を添加し、37℃炭酸ガスインキュベーター内で反応させ、レポーター遺伝子を一過性に導入した。２時間後培養上清を除去し、10%FCSを含むRPMI1640 medium(フェノールレッド不含) 100ml/wellに交換し、同時に被検化合物を添加した。更に22時間培養後、PicaGene LT7.5(東洋インキ) 100μl/wellを添加し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

非特異的な転写促進物質を除くために、pGL3 basic/LDLRPの代わりに、SV40 promoter制御下に、ルシフェラーゼ遺伝子発現するレポーター(pGL3-control (Promega))を用い、同様にレポーターアッセイを行った。

結果を〔表１〕および〔表２〕に示す。

【表１】

実施例番号	濃度 （μM）	LDL promoter活性(% of control)
９	０．３７	２７４
１３	０．３７	３９０
２７	０．３７	１７０
２８	０．３７	２１８
２９	０．３７	２７６
５４	１．１	４６２
７０	０．３７	１８４
１０１	１．１	３０５
１０３	１．１	２５２
１２１	１．１	２３８
１２４	１．１	３６６
１３０	０．３７	２０２
１３２	０．３７	３２０
１３３	０．３７	２６７
１３９	０．３７	２８８
１４２	０．３７	２２７
１４７	０．３７	２８９
１５０	０．３７	３７４
１５１	０．３７	５０３
１５８	０．３７	２４７
１６１	０．３７	２０２

【表２】

実施例番号	濃度 （μM）	LDL promoter活性(% of control)
１６２	０．３７	１５６
１６４	０．３７	２３３
１６６	０．３７	２３６
１６９	０．３７	２５７
１７１	０．３７	２５２
１７３	０．３７	４３９
１７７	０．３７	４０９
１９３	０．３７	２０１
１９７	０．３７	３６７
１９９	０．３７	３１５
２０１	０．３７	２２９
２０８	０．３７	４０４
２１０	０．３７	３５１
２１３	０．３７	２９５
２１９	０．３７	２０３
２３２	０．３７	３５５
２３４	０．３７	２０６
２４３	０．３７	１６９
２６０	０．３７	３００
２６１	０．３７	２５２
２８６	０．３７	５３６
２９６	０．３７	３２６

試験例2：HepG2細胞におけるLDL結合増加作用

[試験方法]

J.L.Goldsteinらの方法により、ATCCから購入したHepG2細胞をMEM [Eagle's minimum essential Medium](10%FBS)に分散後、コラーゲンコートした6穴のプレート(住友ベークライト)に播種し、4日間37℃の炭酸ガスインキュベーター内で培養した。細胞を洗浄後、MEM(10%FBS)下で標準化合物として、25-ヒドロキシコレテロール(2.3μM)を使用し、被検化合物を各々5μM添加後、20時間炭酸ガスインキュベーター内でインキュベーションした。PBSで洗浄後、^{125}I-ヒトLDL(4μg/ml)を含むMEM(25mM HEPBS, 1%BSA-FAF)を添加した。更に非特異的結合能(NSB)には、LDL300μg/mlを添加し、4℃で2時間結合させた。デキストラン硫酸で解離させて^{125}Iを測定し、総結合能とした。蛋白量は0.5N NaOHで細胞を溶解させて、Lowry法に従い測定した。特異的結合能(LDL-Binding値)は、総結合能から非特異的結合能を引き、蛋白量で補正した値を対照群に対する%で表示した。結果を〔表３〕に示す。

【表３】

実施例番号	濃度 (μM)	LDL Binding 値(% of control)
９	０．３１	２０８
２７	０．１６	２６０
２８	０．１６	２７０
２９	０．１６	２２０
５４	０．１６	２２１
１３２	０．１０	３４２
１３３	０．１０	２９８
１６２	０．１６	２２１
１９７	０．３０	２００
１９９	０．３０	３１９
２０８	０．１０	３４７
２１０	０．１０	２１３
２１３	０．１０	２３４
２３２	０．１０	１９２

〔表１〕～〔表３〕の結果より、本発明の化合物（Ｉ）は、優れたLDL受容体増加作用を有することがわかる。したがって、本発明化合物（Ｉ）は血中のLDL,VLDLを減少させることから、例えば動脈硬化、高脂血症などの循環器疾患に対して有用である。

実施例

本発明は、さらに下記の実施例および参考例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

^{1}H－NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ２００(200MHz)で測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。%は特に断らない限り重量%を意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温(常温)とは、約２０℃から約３０℃の温度を表す。

なお、実施例、参考例中の各記号は次の意味を表す。ｓ：　シングレット、ｄ：　ダブレット、ｔ：　トリプレット、ｑ：　クアルテット、br: 幅広い、J: カップリング定数、dd：ダブルダブレット、ｍ：マルチプレット、Hz：ヘルツ、$CDCl_3$：重クロロホルム、％：重量％。

参考例1

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

1)　N-(4-ブロモベンジル)-N-シクロヘキシルアミン

4-ブロモベンジルブロミド(24.0g, 96.0mmol)とシクロヘキシルアミン(29ml, 0.25mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液を室温で2時間撹拌した。反応液を水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1-10:1)で精製して、N-(4-ブロモベンジル)-N-シクロヘキシルアミン(24.5g, 95%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00-2.00(10H,m), 2.38-2.55(1H,m), 3.77(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.44(2H,d,J=8.4Hz).

2) N-(4-ブロモベンジル)-N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミン

N-(4-ブロモベンジル)-N-シクロヘキシルアミン(24g, 89.5mmol)と酢酸エチル(300ml)、飽和重曹水(200ml)の混合液に二炭酸ジ-tert-ブチル(23.4g, 0.107mol)を加えて室温で5時間撹拌した。酢酸エチル層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル=20:1-5:1)で精製して、N-(4-ブロモベンジル)-N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミン(32.8g, 99%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.85(19H,m), 3.90-4.20(1H,m), 4.30(2H,s), 7.10(2H,d,J=8.2Hz), 7.41(2H,d,J=8.2Hz).

3) 4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-カルバルデヒド

N-4-ブロモベンジル-N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミン(11.0g, 30mmol)と、4-ホルミルベンゼンボロン酸 (5.40g, 36mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.04g, 0.9mmol)、炭酸ナトリウム(6.36g, 60mmol)、トルエン(100ml)、水(100ml)の混合液を70℃で13時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)を加えて抽出し、抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル=10:1-5:1)で精製して、4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-カルバルデヒド(4.6g, 39%)を無色結晶として得た。 融点113-114℃.

元素分析値 $C_{25}H_{31}NO_3$として、

計算値: C, 76.30; H, 7.94; N, 3.56

実測値: C, 76.33; H, 7.87; N, 3.58.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.84(19H,m), 3.95-4.20(1H,m), 4.43(2H,s), 7.35(2H,d,J=8.4Hz), 7.59(2H,d,J=8.2Hz), 7.76(2H,d,J=8.4Hz), 7.80(2H,d,J=8.4Hz), 10.06(1H,s,CHO).

4) 4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-カルバルデヒド(4.5g, 11.4mmol)と3-アミノメチルピリジン (1.40ml, 13.7mmol)、酢酸(1.57ml, 14.9mmol)、塩化ナトリウム(30g)、メタノール(50ml)の混合液を1時間拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(3.15g, 14.9mmol)を少量ずつ加えた。反応液を24時間撹拌した後、飽和重曹水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(200,100ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-ヘキサン:アセトン:メタノール=15:15:1)で精製して、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(3.73g, 67%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95-1.85(19H,m), 3.85(3H,s), 3.90-4.20(1H,m), 4.40(2H,s),7.22-7.36(2H,m), 7.40(2H,d,J=8.2Hz), 7.48-7.54(5H,m), 7.68-7.80(1H,m), 8.48-8.57 (1H,m), 8.59(1H,d,J=1.8Hz).

参考例2

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-(ベンジルアミノメチル)ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-カルバルデヒド(4.2g, 10.7mmol)とベンジルアミン(1.28ml, 11.7mmol)、酢酸(0.73ml, 12.8mmol)、塩化ナトリウム(30g)、メタノール(70ml)の混合液を1時間拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(2.94g, 13.9mmol)を少量ずつ加えた。反応液を12時間撹拌した後、飽和重曹水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(150ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製して、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-(ベンジルアミノメチル)ビフェニル(3.2g,62%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.82(19H,m), 3.84(2H,s), 3.85(2H,s), 3.90-4.20(1H,m), 4.40(2H,s), 7.25-7.50(9H,m), 7.50-7.65(4H,m).

参考例３

2-[(4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

1) N-(4-ブロモベンジル)メチルフタルイミド

p-ブロモベンジルブロミド(15g, 60.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液にフタルイミドカリウム(13.3g, 72.0mmol)を加えて室温で3.5時間撹拌した。反応液を水(500ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて、N-(4-ブロモベンジル)メチルフタルイミド(16.3g,86%)を得た。 融点123-124℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.79(2H,s), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.38-7.55(2H,m), 7.65-7.80(2H,m), 7.80-7.98(2H,m).

2) 2-[(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

N-(4-ブロモベンジル)メチルフタルイミド(6.32g, 20.0mmol)と4-ホルミルベンゼンボロン酸(3.60g, 24.0mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.69g, 0.60mmol)、炭酸ナトリウム(4.24g, 40.0mmol)、トルエン(50ml)、水(50ml)の混合液を70℃で20時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えてジクロロメタン(200,100ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=5:1)で精製して、2-[(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(5.15g, 75%)を結晶として得た。

融点176-177℃

元素分析値 $C_{22}H_{15}NO_3$として、

計算値: C, 77.41; H, 4.43; N, 4.10

実測値: C, 77.21; H, 4.27; N, 4.10.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.91(2H,s), 7.50-7.65(4H,m), 7.65-7.80(4H,m), 7.80-8.00(4H,m), 10.04(1H,s).

3) 2-[(4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メ

チル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

2-[(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(4.5g, 13.2mmol)と3-アミノメチルピリジン(1.61ml, 15.8mmol)、酢酸(1.89ml, 33.0mmol)、塩化ナトリウム(25g)、メタノール-クロロホルム(100ml-100ml)の混合液を1時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(3.63g, 17.1mmol)を少量ずつ加えた。反応液を20時間撹拌した後、飽和重曹水(150ml)で希釈し、酢酸エチル(200,100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=1:1)で精製して、2-[(4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(2.95g, 52%)を無色結晶として得た。 融点121-122℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.84(4H,s), 4.89(2H,s), 7.20-7.34(1H,m), 7.39(2H,d, J=8.0Hz), 7.46-7.63(6H,m), 7.64-7.80(3H,m), 7.80-7.98(2H,m), 8.50-8.56(1H,m), 8.56- 8.63(1H,m).

参考例4

4-(2-チエニル)安息香酸

1) 4-(2-チエニル)安息香酸エチル

p-ブロモ安息香酸エチル (2.14ml, 13.1mmol) のトルエン溶液 (60ml) に水(60ml)、炭酸ナトリウム (2.78g, 26.2mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.76g, 0.66mmol)、2-チエニルボロン酸 (1.85g, 14.4mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、80℃で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=40:1 － 30:1) で精製し、4-(2-チエニル)安息香酸エチル (0.60g, 20%) を無色固体として得た。 融点60-62℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.40 (3H, t, J=7.0Hz) 4.39 (2H, q, J=7.0Hz) 7.11 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz,) 7.36 (1H, dd, J=1.0, 4.8Hz) 7.41 (1H, dd, J=1.0, 3.6Hz) 7.66 (2H, d, J=8.4Hz) 8.06 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 4-(2-チエニル)安息香酸

4-(2-チエニル)安息香酸エチル(0.60g, 2.58mmol) の テトラヒドロフラン-メタノール (1:3, 12ml) 溶液に室温で２規定の水酸化ナトリウム水溶液 (3ml, 6mmol) を滴下し、50℃で２時間撹拌した。反応終了後、１規定の塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 4-(2-チエニル)安息香酸(0.45g, 80%) を無色結晶として得た。 融点248-249℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 7.11 (1H, dd, H=3.2, 4.6Hz) 7.38 (1H, d, J=6.2Hz) 7.44 (1H, d, J=3.4Hz) 7.71 (2H, d, J=8.4Hz) 8.10 (2H, d, J=8.0Hz).

参考例5

4-(2-フリル)安息香酸

1) 4-(2-フリル)安息香酸エチル

p-ヨード安息香酸エチル (0.37ml, 2.22mmol) と トリ-n-ブチル(2-フリル)スタナン (0.87g, 2.44mmol) のテトラヒドロフラン 溶液 (5ml) にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.13g, 0.11mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で２０時間還流した。飽和重曹水で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=40:1 － 30:1)で精製した。4-(2-フリル)安息香酸エチル (0.42g, 87%) を無色透明油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.40 (3H, t, J=7.4Hz) 4.38 (2H, q, J=7.0Hz) 6.50 (1H, dd, J=1.8. 3.2Hz) 6.78 (1H, d, J=3.8Hz) 7.51 (1H, d, J=1.8Hz) 7.72 (2H, d, J=8.4Hz) 8.05 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 4-(2-フリル)安息香酸

4-(2-フリル)安息香酸エチル(0.42g, 1.94mmol) のテトラヒドロフラン-メタノール (1:3, 8ml) 溶液に室温で２規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2ml, 4mmol) を滴下し、50℃で２時間撹拌した。反応終了後、１規定の塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 4-(2-フリル)安息香酸(0.27g, 69%) を無色結晶として得た。 融点235-236℃(分解)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 6.50-6.54 (1H, m) 6.80-6.81 (1H, m) 7.53-7.54 (1H, m) 7.69-7.75 (2H, m) 8.03-8.09 (2H, m)

参考例6

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

1) 4-ブロモベンジルシクロヘプチルアミン

p-ブロモベンジルアミン (75g, 300mmol) のアセトニトリル溶液 (500ml) に、シクロヘプチルアミン (59ml, 463mmol) 、トリエチルアミン (63ml, 452mmol) を室温で加え、３０分撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン :酢酸エチル= 1:1 、ヘキサン: アセトン = 1:1) で精製した。4-ブロモベンジルシクロヘプチルアミン (63.44g, 75%) を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.19 (1H, m) 1.36-1.88 (11H, m) 2.26-2.66 (1H, m) 3.69 (2H, s) 7.15 (2H, d, J=8.4Hz) 7.40 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 4-ブロモベンジル(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチル)アミン

4-ブロモベンジルシクロヘプチルアミン (63.44g, 225mmol) を酢酸エチル (250ml) に溶解させ、飽和重曹水 (250ml)、二炭酸ジ-tert-ブチル (59g, 270mmol) の順に加え、室温で１．５時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和重曹水を加えた後、N,N-ジメチルアミノプロピルアミン (5ml) を加えて２時間撹拌した。再び、酢酸エチルで希釈した後、１規定塩酸、飽和重曹水で有機層を洗浄、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 40:1 － 30:1 － 20:1 － 5:1) で精製した。4-ブロモベンジル(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチル)アミン (87.66g, quant.) を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (12H, m) 1.47 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.27 (2H, s) 7.11 (2H, d, J=7.6Hz) 7.41 (2H, d, J=8.4Hz).

3) 4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド

4-ブロモベンジル(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチル)アミン(60g, 157mmol) から4-ホルミルベンゼンボロン酸 (26g, 173mmol), テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9.1g, 7.85mmol), 炭酸ナトリウム (33.3g, 314mmol), トルエン (350ml), 水 (350ml) の混合液を 80℃で 21 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:1 — 20:1 — 5:1)で精製して 4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド (56.59g, 93%) を無色結晶として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (12H, m) 1.35 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 7.35 (2H, d, J=7.8Hz) 7.59 (2H, d, J=8.4Hz) 7.76 (2H, d, J=8.4Hz) 7.95 (2H, d, J=8.4Hz) 10.05 (1H, s).

4) 4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド (55.59g, 146mmol) のメタノール (400ml) 溶液に塩化ナトリウム (60g) を加え、室温で 3-アミノメチルピリジン (30ml, 296mmol), 酢酸 (33ml, 576mmol) を滴下し、1時間撹拌した。その後、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (62g, 296mmol) をすこしずつ加え、室温で1 時間撹拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させ、酢酸エチルで水層を抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 、ヘキサン:アセトン=1:1 、ヘキサン:アセトン: メタノール=1:1:0.1)で精製して 4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(70.71g, quant.) を無色結晶として得た。 融点 : 175-178℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (12H, m) 1.34 (9H, s) 3.92 (2H, s) 3.94 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.36 (2H, s) 7.25-7.61 (9H, m) 8.10 (1H, d,

J=7.8Hz) 8.56 (1H, s) 8.58 (2H, s).

参考例７

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド (1.55g, 3.94mmol) のメタノール溶液 (30ml) に塩化ナトリウム (5g)、酢酸 (0.56ml, 9.9mmol)、2-アミノメチルピリジン (0.61ml, 5.9mmol) を順に加えた。室温で３０分撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.25g, 5.9mmol) をすこしずつ加えた。室温で１５．５時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : アセトン=3:2 － 1:1 － 1:2)で精製し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(1.31g, 68%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.07 (2H, s) 1.40 (9H, s) 3.89 (2H, s) 3.95 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 7.16 (1H, dd, J=6.0, 7.4Hz) 7.26-7.58 (10H, m) 7.65 (1H, dt, J=1.8, 7.8Hz) 7.55-7.58 (1H, s)

参考例8

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(4-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド (1.55g, 3.94mmol) のメタノール溶液 (30ml) に塩化ナトリウム (5g)、酢酸 (0.56ml, 9.9mmol)、4-アミノメチルピリジン (0.61ml, 5.9mmol) を順に加えた。室温で３０分撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.25g, 5.9mmol) をすこしずつ加えた。室温で１５．５時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : アセトン=3:2 － 1:1 － 1:2)で精製し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-ピリジルメチル)アミノメチ

ル]-1,1'-ビフェニル(1.31g, 68%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.07 (2H, s) 1.40 (9H, s) 3.89 (2H, s) 3.95 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 7.16 (1H, dd, J=6.0, 7.4Hz) 7.26-7.58 (10H, m) 7.65 (1H, dt, J=1.8, 7.8Hz) 7.55-7.58 (1H, s)

参考例9

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-2-ピリジンアミン

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド(1.55g, 3.94mmol) のメタノール溶液 (30ml) に塩化ナトリウム (10g)、酢酸 (2.3ml, 39.4mmol)、2-アミノピリジン (1.85g, 19.7mmol) を順に加えた。室温で３０分撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (4.2g, 19.7mmol) をすこしずつ加えた。室温で１５時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン =1:1)で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-2-ピリジンアミン (1.43g, 77%) を淡黄色結晶として得た。

融点: 100-103℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.10 (1H, br) 4.40 (2H, s) 4.55 (2H, d, J=6.0Hz) 4.91 (1H, s) 6.39 (1H, d, J=8.4Hz) 6.60 (1H, dd, J=5.0, 6.2Hz) 7.26-7.59 (9H, m) 8.12 (1H, dd, J=1.0, 5.2Hz).

参考例10

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-メチル-3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

2-メチル-3-(アミノメチル)ピリジン･二塩酸塩(2.28g, 14.9mmol)をメタノール (30ml) に溶解させ、4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド(2.93g, 7.44mmol) 、塩化ナトリウム (10g)、トリエチルアミン (4.6ml, 33.0mmol) 、酢酸 (3.8ml, 66mmol) の順に室温で加えていった。室温で４５分間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナト

リウム（3.2g, 14.88mmol）をすこしずつ加え、室温で終夜撹拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させ、酢酸エチルで水層を抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1 － 1:1 、 ヘキサン：アセトン =1:1 、 ヘキサン：アセトン：メタノール=1:1:0.1)で精製して 4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-メチル-3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.16g, 4%)を無色透明油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 2.55 (3H, s) 3.82 (2H, s) 3.89 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 7.13 (1H, dd, J=J=5.4, 7.6Hz) 7.28 (2H, d, J=9.2Hz) 7.41 (2H, d, J=8.4Hz) 7.53 (2H, d, J=8.4Hz) 7.58 (2H, d, J=8.0Hz) 7.65-7.69 (1H, m) 8.40 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz).

参考例１１

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(6-メチル-3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド(1.87g, 4.75mmol) のメタノール溶液 (30ml) に 3-(アミノメチル)-6-メチル-ピリジン･二塩酸塩(1.03g, 5.22mmol)、塩化ナトリウム (10g)、トリエチルアミン (1.46ml, 10.5mmol) 、酢酸 (0.68ml, 11.9mmol) の順に室温で加えていった。室温で４５分間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2.01g, 9.5mmol) をすこしずつ加え、室温で終夜撹拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させ、酢酸エチルで水層を抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン：アセトン =1:1 、 ヘキサン：アセトン：メタノール=1:1:0.1)で精製して 4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(6-メチル-3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (2.00g, 85%) を無色固体として得た。 融点 : 74-75℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 2.54 (3H, s) 3.79 (2H, s) 3.82 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 7.12 (1H, d, J=8.0Hz) 7.28 (2H, d, J=8.0Hz) 7.38 (2H, d, J=8.0Hz) 7.40-7.58 (4H, m) 7.61 (1H,

d, J=2.2Hz) 8.44 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例12

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-アニリノメチル-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド (1.46g, 3.71mmol) の メタノール溶液 (30ml) に塩化ナトリウム (10g)、酢酸 (0.64ml, 11.1mmol)、アニリン (0.85ml, 9.3mmol) を順に加えた。室温で１時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2g, 9.3mmol) をすこしずつ加えた。室温で18.5時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=10:1 － 7:1)で精製し、4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-アニリノメチル-1,1'-ビフェニル(1.48g, 85%) を無色結晶として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.34 (2H, s) 4.39 (2H, s) 6.60-6.75 (3H, m) 7.12-7.22 (2H, m) 7.28 (2H, d, J=8.4Hz) 7.41 (2H, d, J=8.4Hz) 7.49-7.58 (4H, m).

参考例13

1) 4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(4-メトキシアニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド (1.47g, 3.74mmol) のメタノール溶液 (30ml) に塩化ナトリウム (5g)、酢酸 (0.64ml, 11.22mmol)、p-アニシジン (0.93g, 7.48mmol) を順に加えた。室温で1時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.59g, 7.48mmol)を少しずつ加えた。室温で３０分撹拌後、クロロホルム (20ml)を加え、室温で４日間撹拌した。飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル =5:1)で精製し、4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル]アミノ}メチル}-4'-{[(4-メトキシアニリ

ノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.83g, 44%) を赤色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 3.74 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, s) 4.32 (2H, s) 4.39 (2H, s) 6.62 (2H, d, J=9.0Hz) 6.78 (2H, d, J=9.2Hz) 7.28 (2H, d, J=8.4Hz) 7.42 (2H. d, J=8.4Hz) 7.51 (2H, d, J=8.4Hz) 7.57 (2H, d, J=8.6Hz).

参考例14

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-n-ブチルアミノメチル-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド (1.44g, 3.66mmol) の メタノール溶液 (30ml) に塩化ナトリウム (10g)、酢酸 (0.46ml, 8.04mmol)、n-ブチルアミン (0.73ml, 7.32mmol) を順に加えた。室温で1時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.55g, 7.32mmol) をすこしずつ加えた。室温で18.5時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (エタノール-エーテル) で精製し、4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-n-ブチルアミノメチル-1,1'-ビフェニル(0.75g, 45%) を無色結晶として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.87 (3H, t, J=7.6Hz) 1.2-1.9 (14H, m) 1.36 (9H, s) 2.75-2.83 (2H, m) 4.03 (2H, s) 4.38 (2H, s) 7.24-7.28 (4H, m) 7.44 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.8Hz) 7.66 (2H, d, J=8.4Hz).

参考例15

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-シクロヘキシルアミノメチル-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド (1.42g, 3.60mmol) の メタノール溶液 (30ml) に塩化ナトリウム (10g)、酢酸 (0.46ml, 7.2mmol)、シクロヘキシルアミン (0.82ml, 7.2mmol) を順に加えた。室温で1時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.53g, 7.2mmol) をすこしずつ加えた。室温で18.5時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで

乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン=1:1、アセトン）で精製し、4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ）メチル]-4-シクロヘキシルアミノメチル-1,1'-ビフェニル（0.60g, 35%）を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (18H, m) 1.39 (9H, s) 1.9-2.0 (2H, m) 2.28 (1H, br) 2.53 (1H, br) 3.85 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 7.28 (2H, d, J=7.6Hz) 7.39 (2H, d, J=8.2Hz) 7.49-7.57 (4H, m).

参考例16

4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ）メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド（1.49g, 3.79mmol）のメタノール溶液（30ml）に塩化ナトリウム（10g)、酢酸（0.65ml, 11.28mmol)、アミノメチルシクロヘキサン(0.99ml, 7.6mmol）を順に加えた。室温で1時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.60g, 7.60mmol）をすこしずつ加えた。室温で１９時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン =1:1)で精製し、4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（1.81g, 97%）を無色透明油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.73 (21H, m) 1.39 (9H, s) 2.48 (2H, d, J=6.6Hz) 3.81 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 7.28 (2H, d, J=8.0Hz) 7.37 (2H, d, J=8.0Hz) 7.51 (2H, d, J=6.2Hz) 7.55 (2H, d, J=6.2Hz)

参考例17

4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ）メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド（1.48g, 3.76mmol）のメタノール溶液（30ml）に塩化ナトリ

ウム（10g）、酢酸（0.65ml，11.28mmol）、2-アミノメチルチオフェン（0.78ml，7.52mmol）を順に加えた。室温で1時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.59g，7.52mmol）をすこしずつ加えた。室温で４０時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン =3:1）で精製し、4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.42g，77%）を無色結晶として得た。　融点：62-64℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.87 (2H, m) 4.02 (2H, m) 4.0-4.2 (2H, m) 4.40 (2H, s) 6.93-6.98 (2H, s) 7.21-7.30 (3H, m) 7.39 (2H, d, J=8.2Hz) 7.41-7.58 (4H, m).

参考例18

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(2-フリルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド（1.04g，2.64mmol）のメタノール溶液（20ml）に塩化ナトリウム（5g)、酢酸（0.46ml，7.92mmol)、2-フルフリルアミン(0.47ml，5.28mmol)を順に加えた。室温で1時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.12g，5.28mmol）をすこしずつ加えた。室温で４時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン =3:1 － 2:1）で精製し、4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル]アミノ}メチル}-4'-{[(2-フリルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.22g，97%）を無色結晶として得た。　融点：57-59℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.81 (2H, s) 3.82 (2H, m) 3.9-4.2 (2H, m) 4.40 (2H, s) 6.19 (1H, d, J=3.2Hz) 6.31-6.34 (1H, m) 7.27 (2H, d, J=9.2Hz) 7.36-7.40 (2H, m) 7.50-7.58 (5H, m).

参考例19

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(2-フ

ェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド(1.19g, 3.02mmol) の メタノール溶液 (30ml) に塩化ナトリウム (5g)、酢酸 (0.52ml, 9.06mmol)、2-フェニルエチルアミン (0.76ml, 6.04mmol) を順に加えた。室温で1時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.28g, 6.04mmol) をすこしずつ加えた。室温で3時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン =2:1 ― 1:1)で精製し、4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル]アミノ}メチル}-4'-{[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.02g, 68%) を無色結晶として得た。 融点 : 75-76℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.9-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 2.80-2.98 (4H, m) 3.84 (2H, s) 4.04 (1H, br) 4.40 (2H,s) 7.16-7.35 (9H,m) 7.49-7.56 (4H,m).

参考例20

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(2-ナフチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチルビフェニル-4-カルボアルデヒド (1.53g, 3.89mmol) の メタノール溶液 (30ml) に塩化ナトリウム (5g)、酢酸 (0.67ml, 11.67mmol)、2-ナフチルアミン (1.11g, 7.78mmol) を順に加えた。室温で1時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.65g, 7.78mmol) をすこしずつ加えた。室温で４時間撹拌後、飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =7:1 ― 4:1)で精製し、4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル]アミノ}メチル}-4'-{[(2-ナフチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.51g, 75%) を淡黄色結晶として得た。 融点 : 129-133℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 4.23 (1H, s) 4.39 (2H, s) 4.46 (2H, s) 6.84 (1H, d, J=2.2Hz) 6.92 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz) 7.14-7.38 (4H, m) 7.43-7.68 (9H, m).

参考例21

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルアミノメチル]-N-(3-ピリジルメチル)-ビフェニル-3-メチルアミン

1) 4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルアミノメチル]-1,1'-ビフェニル-3-カルバアルデヒド

4-ブロモ-N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルベンジルアミン(20.5g, 55.6 mmol)と3-ホルミルベンゼンボロン酸 (10g, 66.7mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.93g, 1.67mmol)、炭酸ナトリウム(11.8g, 0.11mol)、トルエン(150ml)、水(150ml)の混合液を窒素雰囲気下、70℃で19時間撹拌した。酢酸エチル(100ml)を加えて、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルアミノメチル]-1,1'-ビフェニル-3-カルバアルデヒド(18g, 82%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.90(19H,m), 3.60-4.25(1H,m), 4.42(2H,s), 7.34(2H,d, J=8.0Hz), 7.50-7.70(3H,m), 7.80-7.95(2H,m), 8.10-8.20(1H,m), 10.09(1H, s,CHO).

2) 4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルアミノメチル]-N-(3-ピリジルメチル)-ビフェニル-3-メチルアミン

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルアミノメチル]-1,1'-ビフェニル-3-カルバアルデヒド(10g, 25.4mmol)と3-アミノメチルピリジン (3.11ml, 30.5 mmol)、酢酸(3.49ml, 61.0mmol)、塩化ナトリウム(30g)とメタノール(200ml)の混合液を室温で1時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(7.0g, 33.0mmol)を少量ずつ加えた。15時間撹拌後、溶媒を減圧留去し、飽和重曹水(200ml)を加えてクロロホルム(100ml×3)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=1:1-ヘキサン:アセトン=1:1-ヘキサン:アセトン:メタノール=15:15:2)で精製して、4'- [(N-tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルアミノメチル]-N-(3-ピリジルメチル)-ビフェニル-3-メチルアミン (11.2g,

91%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.80(19H,m), 3.86(2H,s), 3.88(2H,s), 3.90-4.20(1H,m), 4.41(2H,s), 7.20-7.37(5H,m), 7.40(1H,t,J=7.4Hz), 7.48-7.60(3H,m), 7.70-7.80 (1H,m), 8.51(1H,dd,J=7.2,2.0Hz), 8.60(1H,d,J=2.0Hz).

参考例22

3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-N-(3-ピリジルメチル)ビフェニル-4-メチルアミン

1) N-tert-ブトキシカルボニル-3-ブロモベンジルアミン

3-ブロモベンジルアミン・塩酸塩(15g, 67.4mmol)と飽和重曹水(200ml)と酢酸エチル (200ml)の混合液に二炭酸ジtert-ブチル(14.7g, 67.4mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製してN-tert-ブトキシカルボニル-3-ブロモベンジルアミン(19.0g, 99%)を結晶として得た。 融点45-46℃

2) 3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルバアルデヒド

3-ブロモ-N-tert-ブトキシカルボニルベンジルアミン(15.8g, 55.6mmol)と4-ホルミルベンゼンボロン酸 (10g, 66.7mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.92g, 1.66mmol)、炭酸ナトリウム(11.8g, 0.11mol)、トルエン(150ml)、水(150ml)の混合液を窒素雰囲気下、70℃で24時間撹拌した。酢酸エチル(100ml)を加えて、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルバアルデヒド(11.0g, 64%)を無色結晶として得た。

融点103-105℃

元素分析値 $C_{19}H_{21}NO_3$として、

計算値: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50

実測値: C, 73.38; H, 6.65; N, 4.21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.47(9H,s,Bu^t), 4.40(2H,d,J=6.2Hz), 4.80-5.00(1H,br,NH),

7.34(1H,d,J=7.2Hz), 7.45(1H,t,J=7.7Hz), 7.50-7.60(2H,m), 7.74(2H,d, J=8.4Hz), 7.95(2H,d,J=8.4Hz), 10.06(1H,s,CHO).

3) 3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-N-(3-ピリジルメチル)ビフェニル-4-メチルアミン

3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルバアルデヒド(10g, 32.1mmol)と3-アミノメチルピリジン(3.92ml, 38.5mmol)、酢酸(4.23ml, 73.9mol)、塩化ナトリウム(30g)とメタノール(300ml)の混合液を室温で1時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(8.85g, 41.7mmol)を少量ずつ加えた。15時間撹拌後、溶媒を減圧留去し、飽和重曹水(200ml)を加えてジクロロメタン(100ml×3)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-ヘキサン:アセトン=1:1-ヘキサン:アセトン:メタノール=5:5:1)で精製して、3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-N-(3-ピリジルメチル)ビフェニル-4-メチルアミン(9.99g, 77%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.47(9H,s,Bu^t), 3.85(2H,s), 4.38(2H,d,J=5.8Hz), 4.80-5.00(1H, br,NH), 7.22-7.57(7H,m), 7.56(2H,d,J=8.0Hz), 7.73(1H,d,J=8.5Hz), 8.51(1H,d, J=4.4Hz), 8.59(1H,brs).

参考例23

3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-N-(3-ピリジルメチル)ビフェニル-3-メチルアミン

1) 3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-3-カルバアルデヒド

3-ブロモ-N-tert-ブトキシカルボニルベンジルアミン(23.8g, 83.4mmol)と3-ホルミル-ベンゼンボロン酸(15g, 0.10mol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(2.89g, 2.5mmol)、炭酸ナトリウム(17.7g, 0.167mol)、トルエン(200ml)、水(200ml)の混合液を窒素雰囲気下、70℃で24時間撹拌した。酢酸エチル(100ml)を加えて、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1,1'-ビフ

ェニル-3-カルバアルデヒド(25.3g, 97%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.48(9H, s, Bu^t), 4.40(2H, d, J=6.0Hz), 4.80-5.05(1H, m, NH), 7.20- 7.70(5H, m), 7.80-8.00(2H, m), 8.10(1H, s), 10.09(1H, s, CHO).

2) 3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-N-(3-ピリジルメチル)ビフェニル-3-メチルアミン

3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-3-カルバアルデヒド (20g, 64.2mmol)と3-アミノメチルピリジン (7.85ml, 77.1mmol)、酢酸(8.82ml, 0.154mol)、塩化ナトリウム(40g)とメタノール(300ml)の混合液を室温で1時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(17.7g, 83.5 mmol)を少量ずつ加えた。15時間撹拌後、溶媒を減圧留去し、飽和重曹水(200ml)を加えてジクロロメタン(100ml×3)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-ヘキサン:アセトン= 1:1-ヘキサン:アセトン:メタノール=4:4:1)で精製して、3'-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-N-(3-ピリジルメチル)ビフェニル-3-メチルアミン(20.8g, 80%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.47(9H, s, Bu^t), 3.86(2H, s), 3.88(2H, s), 4.39(2H, brd, J=5.8Hz), 4.96(1H, brs, NH), 7.20-7.60(9H, m), 7.70-7.80(1H, m), 8.52(1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.60(1H, s).

参考例24

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

1) p-ブロモ-N-tert-ブトキシカルボニルアニリン

p-ブロモアニリン (10g, 58.1mmol) の酢酸エチル溶液 (200ml) に 二炭酸ジ-tert-ブチル (12.68g, 58.1mmol) を加えて室温で２時間撹拌した。二炭酸ジ-tert-ブチル(6.0g, 27.5mmol) を追加し、さらに、トリエチルアミン (9.7ml, 69.7mmol) を加え、室温で２時間撹拌し、さらに、還流を２５時間行った。原料消失後、酢酸エチルで希釈し、有機層を１M硫酸水素カリウム水溶液、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。析出した結晶を冷ヘキサンで再結晶を行い、無色プリズムとして p-ブロモ-N-tert-ブト

キシカルボニルアニリン(9.57g, 61%) を得た。 融点 : 103-107℃

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.50 (9H, s) 6.52 (1H, s) 7.27 (2H, br) 7.36-7.40 (2H, br).

2) 4'-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビフェニル-4-カルボアルデヒド

p-ブロモ-N-tert-ブトキシカルボニルアニリン (2.72g, 10mmol) から4-ホルミルベンゼンボロン酸 (1.8g, 12mmol), テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.58g, 0.5mmol), 炭酸ナトリウム (2.12g, 20mmol), トルエン (40ml), 水 (40ml) の混合液を 70℃で 21 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1)で精製して 4'-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビフェニル-4-カルボアルデヒド (2.48g, 83%) を無色結晶として得た。

融点 : 142-145℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.54 (9H, s) 6.61 (1H, s) 7.48 (2H, d, J=8.8Hz) 7.59 (2H, d, J=8.8Hz) 7.72 (2H, d, J=8.0Hz) 7.93 (2H, d, J=8.4Hz) 10.03 (1H, s).

3) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル

4'-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビフェニル-4-カルボアルデヒド (1g, 3.36mmol) のメタノール (20ml) 溶液に硫酸マグネシウム (3g) を加え、室温で3-(アミノメチル)ピリジン (0.51ml, 5.0mmol) を滴下し、1時間撹拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム (0.19g, 5.0mmol) をすこしずつ加え、室温で0.5時間撹拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させ、酢酸エチルで水層を抽出、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=1:1 → 2:3 → 1:4)で精製して 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.91g, 73%) を無色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.53 (9H, s) 3.84 (2H, s) 3.86 (2H, s) 6.57 (1H, br) 7.26-7.80 (10H, m) 7.70 (1H, m) 8.52-8.58 (2H, m).

参考例２５

4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

1) 4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ安息香酸エチルエステル (6.37g, 27.8mmol)と4-ホルミルベンゼンボロン酸 (5.0g, 33.3mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.96g, 0.83mmol)、炭酸ナトリウム (5.89g, 55.6mmol)、トルエン(100ml)、水(100ml)の混合液を窒素雰囲気下、100℃で15時間撹拌した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、冷ヘキサンから結晶化させて、4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(6.0g, 85%)を得た。

融点58-59℃.

元素分析値 $C_{16}H_{14}O_3$として、

計算値: C, 75.57; H, 5.55

実測値: C, 75.78; H, 5.40.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 4.20(2H, q, J=7.0Hz),

7.70(2H, d, J=8.4Hz), 7.79(2H, d, J=8.4Hz), 7.99(2H, d, J=8.0Hz),

8.16(2H, d, J=8.0Hz), 10.08(1H, s).

2) 4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(10.17g, 40mmol)と3-アミノメチルピリジン(4.89ml, 48mmol)、酢酸(5.50ml, 96mmol)、塩化ナトリウム(40g)とエタノール(100ml)の混合液を1時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(11.0g, 52mmol)を少量ずつ加え、15時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水(150ml)を加えて、クロロホルム(100ml×3)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=1:1-ヘキサン:アセトン=1:1-ヘキサン:アセトン:エタノール=10:10:1)で精製して、4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(6.44g, 45%)を無色結

晶として得た。

融点63-64℃

元素分析値 $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot H_2O$として、

計算値: C, 74.34; H, 6.81; N, 7.88

実測値: C, 74.27; H, 6.44; N, 7.62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 3.86(3H, s), 3.88(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 7.20-7.35(1H, m), 7.44(2H, d, J=8.2Hz), 7.55-7.80(5H, m), 8.07-8.20(2H, m), 8.53(1H, brd, J=4.4Hz), 8.60(1H, brs).

参考例２６

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

1) 4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(3.46g, 10mmol)のアセトニトリル(50ml)溶液に、4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (1.43ml, 10mmol)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えてクロロホルム(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製して、4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(4.85g, 91%)を無色結晶として得た。

融点184-185℃

元素分析値 $C_{30}H_{26}F_3N_3O_3$として、

計算値: C, 67.53; H, 4.91; N, 7.88

実測値: C, 67.46; H, 4.82; N, 7.74.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 4.41(2H, q, J=7.2Hz), 4.62(2H, s), 4.72(2H, s), 6.52(1H, s), 7.25-7.45(5H, m), 7.50(2H, d, J=8.2Hz), 7.65(2H, d, J=8.2Hz), 7.67(2H, d, J=8.2Hz), 7.70-7.80(1H, m),

8.13(2H,d,J=8.2Hz), 8.57-8.65(2H,m).

2) 4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(4.36g, 8.17mmol)のテトラヒドロフラン-メタノール(50ml-50ml)溶液に炭酸カリウム(2.26g, 16.3mmol)の水溶液(30ml)を加えて15時間加熱還流した。反応液を1規定塩酸でpH5-6として、酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。結晶を水を加えて濾取して、4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(2.80g, 68%)を結晶として得た。本品はさらに精製せずにそのまま使用した。

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.65(2H,s), 4.71(1H,s), 7.30-7.47(3H,m), 7.59(2H,d,J=8.4Hz), 7.66-7.90(7H,m), 8.03(2H,d,J=8.4Hz), 8.45-8.55(2H,m), 9.10(1H,s).

参考例２７

4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

1) 4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

ビフェニル-4-カルボン酸 (2.18g, 11mmol)のアセトニトリル(50ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(2.60ml, 12.1mmol)とトリエチルアミン(2.30ml, 16.5mmol)を加えて15分間撹拌した後、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(3.46g, 10mmol)を加えて30分時間撹拌した。反応液に水(150ml)を加えてクロロホルム(150ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1,次いでクロロホルム:アセトン=2:1)で精製して、4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]

メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(4.548g, 84%)を無色結晶として得た。

融点195-197℃

元素分析値 $C_{35}H_{31}N_3O_3$として、

計算値: C, 77.61; H, 5.77; N, 7.76

実測値: C, 77.40; H, 5.60; N, 7.90.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 4.63(2H, s), 4.73(2H, s), 6.43(1H, s), 7.20-7.85(16H, m), 8.13(2H, d, J=8.4Hz), 8.55-8.70(2H, m).

2) 4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(4.05g, 7.48mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン (50ml-50ml)溶液に、炭酸カリウム (2.07g, 15.0mmol)の水(20ml)溶液を加えて、18時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、6規定 塩酸(7.48ml)で中和した後、水を加えて析出した結晶を濾取して、4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(3.25g, 85%)を結晶として得た。

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.65(2H, s), 4.70(2H, s), 7.20-7.90(16H, m), 8.03(2H, d, J=8.4Hz), 8.45-8.60(2H, m), 8.82(1H, s).

参考例２８

4'-{[{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

1) 4'-{[{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4-ビフェニル酢酸(2.76g, 13mmol)のアセトニトリル(30ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.55ml, 16.5mmol)とトリエチルアミン (3.55ml, 22.5mmol)を加えて15分間撹拌した後、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエ

ステル(3.46g, 10mmol)を加えて1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えてクロロホルム(100ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製して、4'-{[{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(4.19g, 75%)を無色結晶として得た。

融点133-134℃

元素分析値 $C_{36}H_{33}N_3O_3$として、

計算値: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56

実測値: C, 77.66; H, 6.06; N, 7.59.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 4.41(2H, q, J=7.0Hz), 4.51(2H, s), 4.65(2H, s), 4.79(1H, t, J=5.1Hz), 7.20-7.75(13H, m), 8.10(2H, d, J=8.0Hz), 8.50-8.60(2H, m).

2) 4'-{[{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4'-{[{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(3.69g, 6.64mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン (30ml-30ml)混合液に、炭酸カリウム (2.75g, 19.9mmol)の水溶液(20ml)を加えて、24時間加熱還流した。反応液に6規定 塩酸(6.64ml, 39.8mmol)を加えて中和し、減圧濃縮した。析出した結晶を水を加えて濾取し、水洗後乾燥して、4'-{[{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(3.44g, 98%)を得た。

融点248-250℃

元素分析値 $C_{34}H_{29}N_3O_3\cdot 1/4H_2O$として、

計算値: C, 76.77; H, 5.59; N, 7.90

実測値: C, 76.77; H, 5.56; N, 7.78.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.36(2H, d, J=5.8Hz), 4.54(2H, s), 4.56(2H, s), 7.20-7.85(14H, m), 8.02(2H, d, J=8.6Hz), 8.40-8.50(2H, m).

参考例２９

4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

1) 4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4-フェノキシ安息香酸(3.21g, 15mmol)のアセトニトリル(30ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.55ml, 16.5mmol)とトリエチルアミン (3.55ml, 22.5mmol)を加えて15分間撹拌した後、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(3.46g, 10mmol)を加えて15時間撹拌した。反応液に水(150ml)を加えてクロロホルム (100ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(4.42g, 79%)を無色結晶として得た。

融点172-173℃

元素分析値 $C_{35}H_{31}N_3O_4$として、

計算値: C, 75.38; H, 5.60; N, 7.54

実測値: C, 75.11; H, 5.59; N, 7.39.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 4.40(2H, q, J=7.0Hz), 4.61(2H, s), 4.71(2H, s), 6.34(1H, s), 6.90-7.15(5H, m), 7.15-7.50(8H, m), 7.65(4H, d, J=8.2Hz), 7.70-7.80(1H, m), 8.21(2H, d, J=8.2Hz), 8.55-8.65(1H, m).

2) 4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(4.0g, 7.17mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン (30ml-30ml)溶液に、炭酸カリウム (2.97g, 21.5mmol)の水(20ml)溶液を加えて、16時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、6規定 塩酸(7.17ml)で中和した後、水を加えて析出した結晶を濾取して、4'-{[[(4-フェノキ

シアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(3.40g, 88%)を結晶として得た。

mp199-202℃

元素分析値 $C_{33}H_{27}N_3O_4$として、

計算値: C, 73.35; H, 5.26; N, 7.78

実測値: C, 73.42; H, 5.46; N, 7.68.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.62(2H,s), 4.67(2H,s), 6.94(4H,d,J=7.0Hz), 7.00-7.15(1H,m), 7.25-7.60(5H,m), 8.02(2H,d,J=7.0Hz), 8.40-8.55(2H,m), 8.71(1H,s).

参考例３０

4'-[(2-ピリジルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(10.17g, 40mmol)と2-アミノピリジン(4.52g, 48mmol)、酢酸(5.50ml, 96mmol)、塩化ナトリウム(40g)とエタノール(200ml)の混合液を1時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(11.0g, 52mmol)を少量ずつ加え、15時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水(150ml)を加えて、クロロホルム(100ml×3)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1-5:1)で精製して、4'-[(2-ピリジルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(2.74g, 21%)を無色結晶として得た。

融点157-158℃

元素分析値 $C_{21}H_{20}N_2O_2$として、

計算値: C, 75.88; H, 6.06; N, 8.43

実測値: C, 76.08; H, 5.84; N, 8.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.41(3H,t,J=7.6Hz), 4.40(2H,q,J=7.6Hz), 4.58(2H,d,J=5.8Hz), 4.85- 5.00(1H,m), 6.40(1H,d,J=8.4Hz), 6.55-6.70(1H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 7.37-7.50 (1H,m), 7.55-7.75(4H,m), 8.00-8.20(3H,m).

参考例３１

4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

1) 4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4'-[(2-ピリジルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(2.0g, 6.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.86ml, 6.0mmol)を加えて、100℃で24時間撹拌した(反応途中で4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート 0.86mlを追加した)。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-4:1)で精製して、4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(2.58g, 84%)を無色結晶として得た。

融点148-149℃

元素分析値 $C_{29}H_{28}F_3N_3O_3$として、

計算値: C, 67.05; H, 4.66; N, 8.09

実測値: C, 67.03; H, 4.65; N, 8.01.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)a: 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 4.39(2H, q, J=7.0Hz), 5.34(2H, s), 6.97(1H, d, J=9.0Hz), 7.04(1H, dd, J=7.2, 5.0Hz), 7.39(2H, d, J=8.0Hz), 7.50-7.55(8H, m), 7.77(2H, d, J=8.2Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 8.35-8.45(1H, m).

2) 4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(1.04g, 2.0mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(20ml-20ml)溶液に炭酸カリウム(0.83g, 6.0mmol)の水溶液(10ml)を加えて5時間加熱還流した。反応液に1規定 塩酸(12ml)を加えて減圧濃縮し、析出した結晶を濾取して、4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.92g,

94%)を無色結晶として得た。

融点208-211℃(分解)

元素分析値 $C_{27}H_{20}F_3N_3O_3$として、

計算値: C, 65.98; H, 4.10; N, 8.55

実測値: C, 65.95; H, 4.28; N, 8.49.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 5.31(2H,s), 7.10-7.30(2H,m), 7.43(2H,d,J=8.2Hz), 7.60-7.90(6H,m), 8.00(2H,d,J=8.2Hz), 8.45-8.55(1H,m), 12.34(1H,s).

参考例３２

4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸エチルエステル

1) 4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸エチルエステル

4-ブロモフェニル酢酸エチルエステル(29.2g, 0.12mol)と4-ホルミルベンゼンボロン酸(21.6g, 0.144mol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(4.16g, 3.6mmol)、炭酸ナトリウム(25.4g, 0.24mol)、トルエン(200ml)、水(200ml)の混合液を窒素中、90℃で14時間撹拌した。トルエン層を分離し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-4:1)で精製して、4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸エチルエステル(25.2g, 78%)を結晶として得た。

融点47-49℃

元素分析値 $C_{17}H_{16}O_3$として、

計算値: C, 76.10; H, 6.01

実測値: C, 76.04; H, 5.81.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)) δ: 1.28(3H,t,J=7.1Hz), 3.68(2H,s), 4.18(2H,q,J=7.1Hz), 7.40(2H,d, J=8.4Hz), 7.60(2H,d,J=8.4Hz), 7.74(2H,d,J=8.4Hz), 7.94(2H,d,J=8.4Hz), 10.05 (1H,s).

2) 4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸エチルエステル

4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸エチルエステル(8.05g, 30mmol)、3-アミノメチルピリジン (3.67ml, 36mmol)、酢酸(4.12ml, 72mmol)、塩化ナトリウム

(30g)とエタノール(150ml)混合液を1時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(8.27g, 39mmol)を少量ずつ加えて、15時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水(100ml)を加えてクロロホルム(100ml×3)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-ヘキサン:酢酸エチル=1:1-ヘキサン:アセトン:メタノール=1:1:1)で精製して、4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸エチルエステル(8.17g, 76%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 3.66(2H, s), 4.12(4H, s), 4.18(2H, q, J=7.2Hz), 7.25-7.50(6H, m), 7.50-7.65(4H, m), 7.70-7.80(1H, m), 8.50-8.60(1H, m), 8.60(1H, d, J=1.8Hz).

参考例３３

{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸

1) {4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸エチルエステル

4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸エチルエステル(4.0g, 11.1mmol)のトルエン-アセトニトリル(20ml-20ml)溶液に、4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (1.59ml, 11.1mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(150ml)で希釈し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製して、{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸エチルエステル(5.48g, 90%)を無色結晶として得た。融点131-134℃

元素分析値$C_{31}H_{28}F_3N_3O_3$として、

計算値: C, 68.00; H, 5.15; N, 7.67

実測値: C, 68.02; H, 5.31; N, 7.56.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 3.67(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 4.60(2H, s), 4.73(2H, s), 6.54(1H, s), 7.25-7.70(13H, m), 7.70-7.82(1H, m),

8.55-8.65(2H,m).

2) {4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸

{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸エチルエステル(4.98g, 9.09mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(30ml-20ml)溶液に、炭酸カリウム(3.77g, 27.3mmol)の水(20ml)溶液を加えて、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、6規定塩酸(9.09ml)で中和した後、水(50ml)を加えて析出した結晶を濾取して、{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸(4.29g, 91%)を結晶として得た。

融点216-217℃(分解)

元素分析値 $C_{29}H_{24}F_3N_3O_3$として、

計算値: C, 67.05; H, 4.66; N, 8.09

実測値: C, 66.82; H, 4.67; N, 7.92.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 3.61(2H,s), 4.64(2H,s), 4.68(2H,s), 7.30-7.45(5H,m), 7.55-7.80 (9H,m), 8.45-8.55(2H,m), 9.08(1H,s).

参考例３４

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

1) 4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(2.6g, 7.50 mmol)のアセトニトリル(30ml)溶液に、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (2.02g, 8.26mmol)とトリエチルアミン(1.26ml, 9.01mmol)を加えて、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製して、4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カ

ルボン酸エチルエステル(1.81g, 44%)を無色結晶として得た。

融点135-136℃

元素分析値 $C_{29}H_{29}F_3N_2O_4S$として、

計算値: C, 62.81; H, 4.54; N, 5.05

実測値: C, 62.94; H, 4.39; N, 4.93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 4.40(2H, q, J=7.0Hz), 4.40(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.2Hz), 7.10-7.20(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.2Hz), 7.30-7.40(1H, m), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.80(2H, d, J=8.8Hz), 7.99(2H, d, J=8.2Hz), 8.11(2H, d, J=8.8Hz), 8.30(1H, s), 8.47(2H, d, J=4.6Hz).

2) 4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(6.08g, 11.1mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン (50ml-40ml)溶液に、炭酸カリウム(4.62g, 33.4mmol)の水(30ml)溶液を加え、15時間加熱還流した。反応液を6規定塩酸 (11.1ml)を加えて中和し、減圧濃縮した。析出した結晶を水を加えて濾取して、4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(5.75g, 98%)を得た。

融点250-253℃

元素分析値 $C_{27}H_{29}F_3N_2O_4S$として、

計算値: C, 61.59; H, 4.02; N, 5.32

実測値: C, 61.43; H, 4.21; N, 5.13.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.45(2H, s), 4.47(2H, s), 7.15-7.30(1H, m), 7.25(2H, d, J=8.0Hz), 7.45-7.65(3H, m), 7.72(2H, d, J=7.2Hz), 7.95-8.10(4H, m), 8.13(2H, d, J=8.4Hz), 8.30 (1H, s), 8.30-8.40(1H, m).

参考例３５

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

1) 4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メ

チル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(3.0g, 8.66mmol)のアセトニトリル (100ml)溶液に、4-ビフェニルスルホニルクロリド (2.41g, 9.53mmol)とトリエチルアミン(1.81ml, 13.0mmol)を加えて室温で15時間撹拌した。反応液に水(150ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(2.50g,51%)を無色結晶として得た。

融点126-127℃

元素分析値 $C_{34}H_{30}N_2O_4S$として、

計算値: C, 72.57; H, 5.37; N, 4.98

実測値: C, 72.43; H, 5.63; N, 4.97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.44(3H, t, J=7.2Hz), 4.22(2H, q, J=7.2Hz), 4.43(4H, s), 7.19(2H, d, J=8.2Hz), 7.10-7.25(1H, m), 7.40-7.70(6H, m), 7.78(2H, d, J=8.2Hz), 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 8.11(2H, d, J=8.2Hz), 8.30-8.40(1H, m), 8.40-8.55(1H, m).

2) 4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(2.20g, 3.91mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン (15ml-15ml)溶液に、炭酸カリウム(1.08g, 7.82mmol)の水(10ml)溶液を加えて、15時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、6規定 塩酸(2.60ml)で中和した後、水を加えて析出した結晶を濾取して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(2.03g, 97%)を結晶として得た。

融点255-256℃

元素分析値 $C_{32}H_{26}N_3O_4S$として、

計算値: C, 71.89; H, 4.90; N, 5.24

実測値: C, 71.72; H, 4.84; N, 5.24.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.43(4H,s), 7.19(1H,dd,J=7.6,4.8Hz),
7.26(2H,d,J=8.0Hz), 7.40- 7.60(6H,m), 7.65-7.85(4H,m), 7.85-8.10(6H,m),
8.30-8.40(2H,m).

参考例３６

4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

1) 4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4'-[(2-ピリジルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(1.67g, 5.02mmol)、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド(1.84g, 7.54mmol)、トリエチルアミン(3.50ml, 25.1mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.92g, 7.54mmol)とトルエン(30ml)の混合液を7時間加熱還流した。反応液を飽和重曹水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル (1.65g, 61%)を結晶として得た。

融点150-152℃

元素分析値 $C_{28}H_{23}F_3N_2O_4S$として、

計算値: C, 62.22; H, 4.29; N, 5.18

実測値: C, 62.28; H, 4.40; N, 5.05.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.40(3H,t,J=7.2Hz), 4.39(2H,q,J=7.2Hz), 5.04(2H,s),
7.10-7.20 (1H,m), 7.39(2H,d,J=8.4Hz), 7.45-7.90(10H,m),
8.07(2H,d,J=8.4Hz), 8.30-8.40 (1H,m).

2) 4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチ

ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(1.45g, 2.68mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(20ml-20ml)溶液に、炭酸カリウム (1.11g, 5.36mmol)の水溶液を加えて、24時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、6規定 塩酸でpH5-6とし、水(50ml)を加えて析出した結晶を濾取して、4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(1.23g, 91%)を結晶として得た。

融点220-221℃

元素分析値 $C_{26}H_{19}F_3N_2O_4S$として、

計算値: C, 60.93; H, 3.74; N, 5.47

実測値: C, 60.52; H, 3.43; N, 5.27.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 2.51(2H,s), 5.09(2H,s), 7.20-7.35(1H,m), 7.35-7.55(3H,m), 7.55-8.10(12H,m), 8.30-8.40(1H,m).

参考例３７

{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸

1) {4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸エチルエステル

4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸エチルエステル(4.0g, 11.1mmol)のアセトニトリル(30ml)溶液に、トリエチルアミン(3.09ml, 22.2mmol)と4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (3.0g, 12.2mmol)を加えて2時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸エチルエステル(3.17g,50%)を無色結晶として得た。

融点119-121℃

元素分析値 $C_{30}H_{27}F_3N_2O_4S$として、

計算値: C, 63.37; H, 4.79; N, 4.93

実測値: C, 63.30; H, 4.84; N, 4.78.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 3.66(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 4.39(4H, s), 7.10(2H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.20(1H, m), 7.30-7.60(7H, m), 7.80(2H, d, J=8.0Hz), 7.98(2H, d, J=8.0Hz), 8.30-8.40(1H, m), 8.40-8.55(1H, m).

2) {4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸

{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸エチルエステル (2.92g, 5.14mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(20ml-20ml)溶液に炭酸カリウム(1.42g, 10.3mmol)水溶液(15ml)を加えて4.5時間加熱還流した。反応液に6規定塩酸(3.42ml, 20.6mmol)を加えて中和し、減圧濃縮した。析出した結晶を水を加えて濾取して、{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸(2.70g, 97%)を無色結晶として得た。

融点217-218℃

元素分析値$C_{28}H_{23}F_3N_2O_4S$として、

計算値: C, 62.21; H, 4.29; N, 5.18

実測値: C, 62.19; H, 4.22; N, 5.04.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.68(2H, s), 4.43(4H, s), 7.10-7.30(3H, m), 7.34(2H, d, J=8.2Hz), 7.40-7.60(5H, m), 7.95(2H, d, J=8.2Hz), 8.11(2H, d, J=8.2Hz), 8.20-8.40(2H, m).

参考例３８

4'-({(3-ピリジルメチル)[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

1) 4'-({(3-ピリジルメチル)[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル

4'-[(2-ピリジルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(3.46g, 10mmol)と飽和重曹水(100ml)、酢酸エチル(100ml)の混合液に、4-トリ

フルオロメチルベンゾイルクロリド(1.63ml, 11mmol)を加えて1時間撹拌した。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:3)で精製して、4'-({(3-ピリジルメチル)[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(4.82g, 93%)を無色結晶として得た。

融点125-128℃

元素分析値 $C_{30}H_{25}F_3N_2O_3 \cdot 1.5H_2O$として、

計算値: C, 66.05; H, 5.17; N, 5.13

実測値: C, 65.80; H, 4.87; N, 4.96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.43(3H, t, J=7.1Hz), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 4.44(2H, brs), 4.76(2H, brs), 7.20-7.45(4H, m), 7.55-7.80(8H, m), 8.14(2H, d, J=8.2Hz), 8.35-8.60(1H, s), 8.59 (1H, m).

2) 4'-({(3-ピリジルメチル)[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4'-({(3-ピリジルメチル)[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エチルエステル(1.04g, 2.0mmol)のメタノール(20ml)溶液に炭酸カリウム(0..55g, 4.0mmol)の水溶液(20ml)を加えて3時間還流した。反応液を減圧濃縮し、1規定 塩酸(8ml)を加えて中和し、析出した結晶を濾取して、4'-({(3-ピリジルメチル)[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.98g, 96%)を無色結晶として得た。

融点187-189℃

元素分析値 $C_{28}H_{21}F_3N_2O_3$として、

計算値: C, 66.14; H, 4.56; N, 5.51

実測値: C, 66.22; H, 4.38; N, 5.36.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.52(2H, brs), 4.70(2H, s), 7.25-7.53(4H, m), 7.65-7.90(8H, m), 8.03(2H, d, J=7.6Hz), 8.30-8.60(2H, m).

参考例３９

4'-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル]-N-(3-ピリジルメチル)

アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

1) エチル 4'-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート

エチル 4'-[N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(5.0g, 14.4mmol)とトリエチルアミン(4.02ml, 28.mmol)のアセトニトリル(50ml) 溶液に、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニルクロリド(2.4ml, 17.3mmol)を加えて1時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1,1:1)で精製して、エチル 4'-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル- スルホニル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (5.95g, 72%)を無色結晶として得た。

融点119-121℃

元素分析値 $C_{29}H_{25}F_3N_2O_5S$として、

計算値: C, 61.04; H, 4.22; N, 4.91

実測値: C, 60.98; H, 4.52; N, 4.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 4.39(2H, s), 4.44(2H, s),
4.32(2H, d, J=7.2Hz), 7.14(2H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.20(1H, m),
7.37(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(2H, d, J=8.0Hz), 7.45-7.60(1H, m),
7.59(2H, d, J=8.4Hz), 7.85-8.00(2H, m), 8.10-8.20(2H, m),
8.29(1H, d, J=2.6Hz), 8.40-8.65(1H, m).

2) 4'-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

エチル 4'-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(5.45g, 9.55mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(50ml-30ml)溶液に炭酸カリウム(3.96g, 28.7mmol)の水(30ml)溶液を6時間加熱還流した。反応液に6規定 塩酸(9.55ml)を加えて中和し、減圧濃縮した。析出した結晶を水を加えて濾取して、4'-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル]-N-(3-ピリジルメチル)

アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(4.89g, 94%)を得た。

融点233-234℃

元素分析値 $C_{27}H_{21}F_3N_2O_5S$として、

計算値: C, 59.77; H, 3.90; N, 5.16

実測値: C, 59.33; H, 4.05; N, 5.19.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.43(2H,s), 4.45(2H,s), 7.25(2H,d,J=8.0Hz), 7.15-7.30(1H,m), 7.45-7.70(5H,m), 7.71(2H,d,J=8.2Hz), 8.0(1H,d,J=8.4Hz), 8.05(2H,d,J=8.0Hz), 8.30-8.40(1H,m), 8.36(1H,d,J=4.8Hz).

参考例４０

4-アミノテトラヒドロピラン 塩酸塩

1) N-ベンジル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミン

テトラヒドロピラン-4-オン (4.5g, 45mmol)、ベンジルアミン(5.90ml, 54.0mmol)、酢酸(3.86ml, 67.4mmol)、塩化ナトリウム(30g)とエタノール(100ml)の混合液を1時間攪拌した後シアノ水素化ほう素ナトリウム (0.47g, 67.4mmol)のエタノール (10ml)溶液を滴下した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1-ヘキサン:アセトン:エタノール=3:3:1)で精製して、N-ベンジル-N-(テトラヒドロフラン-4-イル)アミン (2.06g, 24%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.35-1.60(2H,m), 1.80-2.00(2H,m), 2.65-2.80(1H,m), 3.39(2H,td, J=11.5,2.2Hz), 3.83(2H,s), 3.90-4.05(2H,m), 7.20-7.40(5H,m).

2) 4-アミノテトラヒドロピラン 塩酸塩

N-ベンジル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミン (2.0g, 10.2mmol)のエタノール (20ml)溶液に10%パラジウム炭素(1.0g)と4規定 塩化水素/酢酸エチル(2.56ml, 10.2mmol)を加えて、水素雰囲気下接触還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧留去した。析出した結晶を濾取して、4-アミノテトラヒドロピラン 塩酸塩(1.28g, 91%)を得た。

融点204-210℃

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ： 1.40-1.70(2H,m)， 1.75-1.95(2H,m)， 3.10-3.50(3H,m)，
3.70-4.00(2H,m)， 8.23(3H,br,NH_3^+).

参考例４１

4'-[N-(4-フェノキシフェニルスルホニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

1) エチル 4'-[N-(4-フェノキシフェニルスルホニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]- ビフェニル-4-カルボキシレート

エチル 4-[N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (7.21g， 20mmol)とトリエチルアミン(5.58ml， 40.0mmol)のアセトニトリル(50ml) 溶液に、4-フェノキシフェニルスルホニル クロリド (6.45g，24.0mmol)を加えて3.5時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(150ml)を加えて酢酸エチル(200ml,100ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製して、エチル 4'-[N-(4-フェノキシフェニルスルホニル)- N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート (7.90g， 68%)を無色結晶として得た。

融点100-101℃

元素分析値 $C_{34}H_{30}N_2O_5S$として、

計算値： C， 70.57； H， 5.23;N， 4.84

実測値： C， 70.54； H， 5.26； N,4.67.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ： 1.42(3H,t,J=7.2Hz)， 4.36(4H,s)， 4.41(2H,q,J=7.2Hz)，
4.40(2H,s)， 7.00-7.30(9H,m)， 7.35-7.65(6H,m)， 7.75-7.90(2H,m)， 8.10-8.20(2H,m)， 8.27(1H,d,J=1.8Hz)， 8.46(1H,dd,J=5.2,1.8Hz).

2) 4'-[N-(4-フェノキシフェニルスルホニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

エチル 4'-[N-(4-フェノキシフェニルスルホニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-ビフェニル-4-カルボキシレート (7.4g， 12.5mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(100ml-70ml)溶液に、炭酸カリウム(5.18g， 62.4mmol)の水(50ml)溶液を24時間加熱還流した。反応液を6規定 塩酸(12.5ml)を加えて中和し、

減圧濃縮した。析出した結晶を水を加えて濾取して、4'-[N-(4-フェノキシフェニルスルホニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(6.78g, 96%)を得た。

融点 167-170℃

元素分析値 $C_{32}H_{26}N_2O_5S$として、

計算値: C, 69.80; H, 4.76; N, 5.09

実測値: C, 69.67; H, 4.70; N, 4.97.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.38(2H,s), 4.41(2H,s), 7.10-7.35(8H,m), 7.40-7.55(3H,m), 7.59(2H,d,J=8.0Hz), 7.74(1H,d,J=8.4Hz), 7.90(2H,d,J=8.4Hz), 8.01(2H,d,J=8.0Hz), 8.29(1H,s), 9.36(1H,d,J=4.8Hz).

実施例1

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N'-(4-ニトロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア・二塩酸塩

1) tert-ブチル シクロヘキシル[(4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]カーバメート

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.0g, 2.06mmol)のトルエン(10ml)溶液に、4-ニトロフェニルイソシアネート (0.34g, 2.06mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製して、tert-ブチル シクロヘキシル[(4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]カーバメート(1.09g, 81%)を油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.85(19H,m), 3.95-4.20(1H,m), 4.61(2H,s), 4.76(2H,s), 6.77(1H,s), 7.25-7.50(7H,m), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.66(2H,d,J=8.0Hz), 7.75-7.85(1H,m), 8.14(2H,d,J=8.4Hz), 8.58-8.67(2H,m).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N'-(4-ニトロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア・二塩酸塩

tert-ブチル シクロヘキシル[(4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]カーバメート

(0.91g, 1.40mmol)のエタノール(20ml)溶液に濃塩酸(10ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、析出した結晶を濾取(ジエチルエーテル)して、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N'-(4-ニトロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア・二塩酸塩(0.81g, 92%)を得た。

融点163-167℃

元素分析値 $C_{33}H_{35}N_3O_5 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C, 62.75; H, 6.06; N, 11.09

実測値: C, 62.34; H, 5.79; N, 11.07.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 0.85-1.90(8H,m), 2.07-2.23(2H,m), 2.85-3.15(1H,m), 4.10-4.30(2H,m), 4.80(2H,s), 4.83(2H,s), 7.38(2H,d,J=8.0Hz), 7.61-7.80(5H,m), 7.80-8.00(4H,m), 8.17(2H,d,J=8.0Hz), 8.28-8.40(1H,m), 8.70-8.85(2H,m), 9.12-9.32(2H,m), 9.63(1H,s).

実施例2

4-({ベンジル[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) tert-ブチル[4'-({ベンジル[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル(シクロヘキシル)カーバメート

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(ベンジル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.97g, 2.0mmol)のトルエン(20ml)溶液に、4-ニトロフェニルイソシアネート(0.33g, 2.0mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:2)で精製して、tert-ブチル [4'-({ベンジル[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル(シクロヘキシル)カーバメート(1.24g, 95%)を油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.85(19H,m), 3.90-4.25(1H,m), 4.41(2H,s), 4.67(2H,s), 4.68(2H,s), 6.72(1H,s), 7.25-7.50(11H,m), 7.53(2H,d,J=8.2Hz), 7.63(2H,d,J=8.2Hz), 8.12(2H,d,J=9.2Hz).

2) 4-({ベンジル[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(シクロ

ヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

tert-ブチル [4'-({ベンジル[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル(シクロヘキシル)カーバメート(1.1g, 1.70mmol)のトルエン(50ml)溶液に濃塩酸(2ml)を加えて室温で4時間撹拌した。反応液を減圧留去し、析出した結晶を濾取して、4-({ベンジル[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩(0.88g, 89%)を結晶として得た。

融点231-234℃

元素分析値 $C_{34}H_{36}N_4O_3$・HClとして、

計算値: C, 69.79; H, 6.37; N, 9.58

実測値: C, 69.69; H, 6.41; N, 9.55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.05-1.70(8H,m), 1.72-1.88(2H,m), 2.08-2.23(2H,m), 2.90-3.10(1H,m), 4.15-4.27(2H,m), 4.67(2H,s), 7.25-7.45(7H,m), 7.62-7.80(6H,m), 7.80-7.90(2H,m), 9.08-9.25(2H,br), 9.46(1H,s).

実施例3

tert-ブチル (4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチルカーバメート

1) 4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

2-[(4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (1.4g,3.23mmol)のクロロホルム(20ml)溶液に4-ニトロフェニルイソシアネート(0.53g, 3.23mmol)を加えて室温で30分間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1-1:2)で精製して、'4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.91g, 99%)を無色結晶として得た。

融点185-186℃.

元素分析値 $C_{35}H_{27}N_5O_5$として、

計算値: C, 70.34; H, 4.55; N, 11.72

実測値: C, 69.94; H, 4.42; N, 11.67.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.60(2H,s), 4.73(2H,s), 4.90(2H,s), 6.77(1H,s), 7.20-7.43(6H,m), 7.58(2H,s), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65-7.80(2H,m), 7.80-7.98(2H,m), 8.12(2H,d,J=8.6Hz), 8.55-8.67(2H,m).

2) tert-ブチル (4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチルカーバメート

4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.837g, 1.4mmol)とヒドラジン・一水和物(0.27ml, 5.6mmol)、エタノール(20ml)の混合液を3時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に2規定 水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加えてジクロロメタン(50ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物と二炭酸ジtert-ブチル(0.46g, 2.1mmol)、飽和重曹水(50ml)、酢酸エチル(50ml)の混合液を2時間撹拌した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1-1:1)で精製して、tert-ブチル (4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチルカーバメート(0.63g, 79%)を油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.49(9H,s,Bu^t), 4.37(2H,brd,J=5.4Hz), 4.61(2H,s), 4.75(2H,s), 4.82-5.00(1H,m,NH), 6.75(1H,s), 7.23-7.48(7H,m), 7.56(2H,d,J=8.0Hz), 7.64(2H,d,J=8.0Hz), 7.72-7.83(1H,m), 8.14(2H,d,J=9.2Hz), 8.57-8.67(2H,m).

実施例4

4-(アミノメチル)-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

tert-ブチル (4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチルカーバメート(0.5g, 0.88mmol)のエタノール(10ml)溶液に濃塩酸(8ml)を加えて室温で3時間撹拌した。反応液を減

圧留去し、残留物にジエチルエーテルを加えて粉末として、4-(アミノメチル)-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.447g, 87%)を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{27}H_{25}N_5O_3 \cdot 2HCl \cdot 1/2Et_2O \cdot H_2O$として、

計算値: C, 58.36; H, 5.56; N, 12.08

実測値: C, 58.48; H, 5.59; N, 12.01.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.06(2H, brd, J=6.0Hz), 4.84(2H, s), 4.87(2H, s), 7.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.52-8.02(1H, m), 8.14(2H, d, J=9.2Hz), 8.40(1H, brd, J=8.4Hz), 8.79(1H, d, J=5.4Hz), 8.84(1H, s), 9.73(1H, s).

実施例5

4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-(アミノメチル)-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.4g, 0.74mmol)とシクロペンタノン(0.11ml, 1.20mmol)、トリエチルアミン(0.26ml, 1.85mmol)、酢酸(0.13ml, 2.31mmol)、塩化ナトリウム(10g)、メタノール(20ml)の混合液を1時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0.26g, 1.20mmol)を加えて15時間撹拌した。シクロペンタノン(0.22ml, 2.40mmol)、酢酸(0.13ml, 2.31mmol)とトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0.51g, 2.40mmol)を追加し、15時間撹拌した。反応液を飽和重曹水(50ml)で希釈し、クロロホルム(50ml×3)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=25:1-25:2)で精製して、4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.37g, 75%)を油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.32-2.10(8H, m), 3.08-3.25(1H, m), 3.83(2H, s), 4.61(2H, s), 4.74(2H, s), 6.85(1H, s), 7.30-7.50(7H, m), 7.59(2H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.0Hz), 7.70-7.80(1H, m), 8.08-8.20(2H, m), 8.57-8.65(2H, m).

本油状物4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.37g)をエタノール

(10ml)に溶解し、4規定塩化水素/酢酸エチル(10ml)を加えて振り混ぜた。溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルを加えて粉末として、4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.41g, 96%)を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{32}H_{33}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C, 62.24; H, 5.88; N, 11.34

実測値: C, 62.40; H, 6.15; N, 11.20.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.40-2.12(9H,m), 4.15(2H,br), 4.82(2H,s), 4.85(2H,s), 7.39(2H,d,J=8.2Hz), 7.60-7.80(6H,m), 7.80-7.97(3H,m), 8.17(2H,d,J=9.2Hz), 8.36(1H,d,J=9.2Hz), 8.477(1H,d,J=8.0Hz), 8.81(1H,s), 9.37(2H,br,NH_2^+), 9.66(1H,s).

実施例6

4-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({3-ピリジルメチル)[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4-(アミノメチル)-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.6g, 1.44mmol)とシクロヘキサンカルバアルデヒド(0.18ml,1.44mmol)、トリエチルアミン(0.31ml, 2.22mmol)、酢酸(0.16ml, 2.78mmol)、塩化ナトリウム(10g)、メタノール(20ml)の混合液を1時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0.35g, 1.67mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液を飽和重曹水(50ml)と酢酸エチル(50ml)で希釈し、二炭酸ジtert-ブチル(0.32g, 1.44mmol)を加えて1時間撹拌した。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=4:1-2:1)で精製して、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({3-ピリジルメチル)[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル(0.62g, 84%)を油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.80-1.80(11H,m), 2.96(1H,m), 2.96-3.17(2H,br), 4.49(2H,s), 4.61(2H,s), 4.74(2H,s), 6.78(1H,s), 7.25-7.50(7H,m), 7.55(2H,d,J=8.0Hz), 7.64(2H,d,J=8.0Hz), 7.72-7.80(1H,m), 8.13(2H,d,J=9.0Hz), 8.58-8.65(2H,m).

2) 4-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({3-ピリジルメチル)[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル(0.60g, 0.90mmol)のエタノール(20ml)溶液に濃塩酸(15ml)を加えて1時間撹拌した。反応液を減圧留去し、ジエチルエーテルを加えて粉末として、4-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.55g, 94%)を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{37}N_5O_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$として、

計算値: C, 63.25; H, 6.24; N, 10.85

実測値: C, 63.36; H, 6.43; N, 10.81.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 0.80-1.35(7H,m), 1.50-1.90(4H,m), 2.63-2.81(2H,m), 4.08-4.25(2H,m), 4.82(2H,s), 4.85(2H,s), 7.39(2H,d,J=8.0Hz), 7.60-7.80(6H,m), 7.80-8.00(3H,m), 8.17(2H,d,J=9.2Hz), 8.30-8.42(1H,m), 8.73-8.95(2H,m), 9.20(2H,br,NH_2^+), 9.65(1H,s).

実施例7

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

1) 4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-4'-{[(3-ピリジルメチル)[(4-トリフルオロメチルアニリノ)カルボニル]アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

2-[(4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(4.62g, 10.7mmol)のアセトニトリル-塩化メチレン(30ml-30ml)溶液に4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネー

ト（1.7ml, 11.9mmol）を加えて室温で 1.5 時間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン ： 酢酸エチル=1 ： 2)で精製して4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-4'-{[(3-ピリジルメチル) [(4-トリフルオロメチルアニリノ)カルボニル]アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（6.73g, 100%）を無色結晶として得た。

融点 94-96℃

元素分析値 $C_{36}H_{27}N_4O_3F_3 \cdot H_2O$ として

計算値: C, 67.70; H, 4.58; N, 8.77

実測値: C, 67.86; H, 4.62; N, 8.50.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 4.57 (2H, s) 4.70 (2H, s) 4.89 (2H, s) 6.65 (1H, s) 7.29-7.38 (5H, m) 7.45-7.59 (9H, m) 7.69-7.74 (3H, m) 7.80-7.87 (1H, m) 8.58 (2H, m)

2) 4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-4'-{[(3-ピリジルメチル) [(4-トリフルオロメチルアニリノ)カルボニル]アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(5.73g, 9.23mmol) とヒドラジン・一水和物（1.8ml, 37.1mmol), エタノール（130ml）の混合液を1.5 時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に 二規定水酸化ナトリウム水溶液（150ml）を加えて塩化メチレン(100ml x 3) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物と 二炭酸ジ-tert-ブチル（2.82g, 12.9mmol), 飽和重曹水（100ml), 酢酸エチル(100ml）の混合液を15.5 時間撹拌した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物を再結晶（酢酸エチル-ヘキサン）で精製して4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(3.75g,69%) を結晶として得た。

融点 149-153℃

元素分析値 $C_{33}H_{33}N_4O_3F_3$ として

計算値: C, 67.11; H, 5.63; N, 9.49

実測値: C, 66.89; H, 5.67; N, 9.45.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s) 4.35 (2H, d, J=6.0Hz) 4.59 (2H, s) 4.72 (2H, s) 4.90 (2H, s) 6.56 (1H, s) 7.29-7.39 (7H, m) 7.47-7.63 (6H, m) 7.75 (1H, d, J=7.6Hz) 8.58-8.60 (2H, m)

実施例8

4-(アミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (3.21g, 5.43 mmol) の エタノール (30ml)溶液に濃塩酸 (30ml) を加えて室温で 30 分撹拌した。反応液を減圧下留去し、残留物にジエチルエーテルを加えて粉末として、4-(アミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (2.93g, 96%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{25}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として、

計算値: C, 57.84; H, 5.03; N, 9.69

実測値: C, 57.78; H, 5.17; N, 9.96.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 4.05 (2H, d, J=5.2Hz) 4.84 (4H, s) 7.38 (2H, d, J=8.0Hz) 7.58-7.72 (10H, m) 7.83 (2H, d, J=8.4Hz) 7.90-8.00 (1H, m) 8.40 (1H, m) 8.58 (2H, s) 8.83 (2H, s) 9.45 (1H, s)

実施例9

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル)アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (5.66g, 11.65mmol) のトルエン (50ml)溶液に 4-ト

リフルオロメチルフェニルイソシアネート（1.66ml，11.65mmol）を加えて室温で 1時間撹拌した。反応液を濃縮後、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン :酢酸エチル = 1:1－1:2）で精製して、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（7.74g，99%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{43}F_3N_4O_3 \cdot 0.5H_2O$として

計算値: C，68.70; H，6.50; N，8.22

実測値: C，68.67; H，6.59; N，8.35.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.05-1.76 (10H，m) 1.40 (9H，s) 4.0-4.2 (1H，m) 4.41 (2H，s) 4.59 (2H，s) 4.72 (2H，s) 6.57 (1H，s) 7.26-7.38 (7H，m) 7.47-7.54 (4H，m) 7.63 (2H，d，J=8.0Hz) 7.73-7.77 (1H，m) 8.57-8.60 (2H，m)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

(A法)

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（1.14g，1.69mmol）のメタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩（1.02g，93%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}F_3N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$として

計算値: C，61.54 : H，5.92 : N，8.44

実測値: C，61.40 : H，5.92 : N，8.42.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 1.09-1.76 (10H，m) 2.13-2.18 (2H，m) 2.96 (1H，br) 4.17 (2H，s) 4.85 (4H，s) 7.39 (2H，d，J=8.4Hz) 7.58-7.71 (8H，m) 7.83 (2H，d，J=9.2Hz) 7.98-8.04 (1H，m) 8.49 (1H，d，J=7.2Hz) 8.81-8.59 (2H，

m) 9.44 (3H, br)

(B法)

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (7.7g, 11.44mmol) のエタノール (100ml)溶液に濃塩酸 (50ml) 滴下した。室温で 2時間撹拌後、減圧濃縮した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水(100ml)を加えて塩化メチレン(100ml×3)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン:アセトン=１：１－クロロホルム：メタノール=１０：１）で精製して、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(5.8g, 85%) を結晶として得た。

融点167-172℃

元素分析値 $C_{34}H_{35}F_3N_4O \cdot 3/2H_2O$として、

計算値: C, 68.10; H, 6.39; N, 9.34

実測値: C, 68.00; H, 6.02; N, 9.36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00-2.05(19H,m), 2.45-2.65(1H,m), 3.87(2H,s), 4.59(2H,s), 4.73(2H,s), 6.55(1H,s), 7.25-7.72(12H,m), 7.72-7.80(1H,m), 8.57-8.67(2H,m).

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(5.5g)をエタノール(100ml)に溶解し、濃塩酸(2.0ml)を加えて振り混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールージエチルエーテルから結晶化させて、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩(6.10g,96%)を得た。

融点>285℃(分解)

元素分析値 $C_{34}H_{35}F_3N_4O \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C, 62.38; H, 5.85; N, 8.56

実測値: C, 62.67; H, 5.74; N, 8.75.

実施例１０

4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ] カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.6g, 1mmol)を エタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (5ml) に溶解させ、硫酸マグネシウム (2g), シクロペンタノン (0.45ml, 5.1mmol), トリエチルアミン (0.31ml, 2.2mmol), 酢酸 (0.13ml, 2.3mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.08g, 5.1mmol) を少しずつ加えた後、室温で１６時間撹拌した。さらに、シクロペンタノン (0.18ml, 2.04mmol), 酢酸 (0.06ml, 1mmol), 水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (432mg, 2mmol) を加え、室温で８時間撹拌した。さらに、シクロペンタノン(0.18ml, 2.04mmol), 酢酸 (0.06ml, 1mmol), 水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (432mg, 2mmol) を加えて、室温で１５時間撹拌した。飽和重曹水 (30ml) を加えて反応を終了させ、酢酸エチル(30ml x 3) で抽出し、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1 ― 10 : 1) で精製し、4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.32g, 56%) を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.54-1.93 (8H, m) 2.76 (1H, m) 3.13-3.20 (1H, m) 3.83 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.74 (1H, br) 7.26-7.61 (12H, m) 7.70-7.75 (1H, m) 8.55-8.56 (2H, m)

2) 4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.32g, 0.54mmol) のメタノール (5ml)溶液に濃塩酸 (5ml) 滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.38g, 100%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{33}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$として

計算値: C, 61.02; H, 5.74; N, 8.63

実測値: C, 61.19; H, 5.98; N, 8.70.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 1.51-1.97 (8H, m) 3.42 (1H, m) 4.14 (2H, s) 4.83, 4.85 (4H, each s) 7.38 (2H, d, J=8.4Hz) 7.41-7.70 (8H, m) 7.82 (2H, d, J=8.4Hz) 7.96-8.03 (1H, m) 8.45 (1H, d, J=8.4Hz) 8.79-8.84 (2H, m) 9.42 (1H, s) 9.53 (2H, br)

実施例１１

4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-シクロヘプチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ] カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.3g, 2.2mmol)を エタノール (20ml) に溶解させ、濃塩酸 (20ml) を滴下し、室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩 (0.67g, 1.2mmol) を、メタノール(10ml)に溶解させ、硫酸マグネシウム (1g), シクロヘプタノン (0.7ml, 6mmol), トリエチルアミン (0.41ml, 3mmol), 酢酸 (0.34ml, 6mmol) の順に加え、室温で1時

間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.26g, 6mmol）を少しずつ加えた後、室温で16 時間撹拌した。さらに、シクロヘプタノン（0.7ml, 6mmol), 酢酸（0.34ml, 6mmol), 水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.26g, 6mmol）を順に加え、室温で６時間撹拌した。飽和重曹水（30ml)、酢酸エチル（30ml）を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル（1.3g, 6.0mmol）を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、水層を酢酸エチル（30ml x 3）で抽出し、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン : アセトン = 3 : 1）で精製し、4-[(N-シクロヘプチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.38g, 45%）を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22-1.65 (12H, m) 1.47 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, m) 4.38 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.72 (2H, s) 6.57 (1H, s) 7.26-7.65 (11H, m) 7.63 (2H, d, J=8.0Hz) 7.73-7.77 (1H, m) 8.57-8.60 (2H, m)

2) 4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-シクロヘプチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.38g, 0.54mmol) のメタノール（10ml)溶液に濃塩酸(10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.28g, 78%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{37}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$として

計算値: C, 61.22; H, 6.17; N, 8.16

実測値: C, 61.46; H, 6.23; N, 8.29.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 1.30-1.73 (10H, m) 2.13-2.17 (2H, m) 3.13 (1H, m) 4.16 (2H, s) 4.03 (2H, s) 4.85 (2H, s) 7.38 (2H, d, J=8.0Hz) 7.58-7.70

(8H, m) 7.82 (2H, d, J=8.4Hz) 7.96 (1H, dd, J=6.0, 8.2Hz) 8.42 (1H, d, J=7.6Hz) 8.78-8.82 (2H, m) 9.33 (2H, br) 9.41 (1H, s)

実施例１２

4-[(シクロオクチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロオクチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ] カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.83g, 1.4mmol)を メタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 30分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロオクタノン (1.8ml, 14mmol), トリエチルアミン (0.49ml, 3.5mmol), 酢酸 (0.8ml, 14mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.48g, 7.0mmol) を少しずつ加えた後、室温で 24 時間撹拌した。反応終了後、飽和重曹水 (25ml) と酢酸エチル (20ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.5g, 6.9mmol) を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、 酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 3:1 － 2:1 － 1:1) で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロオクチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.34g, 37%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.36-2.0 (14H, m) 1.50 (9H, s) 4.1-4.3 (1H, br) 4.39 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.93 (1H, s) 7.27-7.63 (9H, m) 7.75 (1H, d, J=8.2Hz) 8.56 (2H, s)

2) 4-[(シクロオクチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロオクチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.42g, 0.599mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸(10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテル を加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロオクチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.35g, 87%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{36}H_{39}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$として、

計算値: C, 63.34; H, 6.20; N, 8.21

実測値: C, 63.41; H, 6.32; N, 8.17.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.2-1.8 (12H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.19 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.86 (4H, s) 7.39 (2H, d, J=8.4Hz) 7.41-7.71 (9H, m) 7.84 (2H, d, J=8.4Hz) 7.97-8.04 (1H, m) 9.47 (1H, d, J=8.4Hz) 8.81 (1H, d, J=5.6Hz) 8.85 (1H, s) 9.37 (2H, br) 9.48 (1H, s)

実施例１３

4-[(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-シクロヘキシルメチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ] カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.51g, 0.87mmol)を エタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩を メタノール (5ml) に溶解させ、硫酸マグネシウム (2g), シクロヘキシルカルボアルデヒド (0.53ml, 4.38mmol), トリエチルアミン (0.27ml, 1.9mmol), 酢酸 (0.11ml, 1.9mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌し

た。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.08g, 5.1mmol）を少しずつ加えた後、室温で17.5時間撹拌した。飽和重曹水（30ml）を加えて反応を終了させ、酢酸エチル（30ml x 3）で抽出し、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 30 : 1 to 10 : 1）で精製し、4-[(N-シクロヘキシルメチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.15g, 25%）を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.88-1.79 (10H, m) 2.30 (1H, br) 2.50 (2H, d, J=6.6Hz) 3.83 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.69 (1H, s) 7.26-7.63 (12H, m) 7.70-7.76 (1H, m) 8.55-8.58 (2H, m)

2) 4-[(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-シクロヘキシルメチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.15g, 0.25mmol）のメタノール（5ml)溶液に濃塩酸（5ml）滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.11g, 68%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$として

計算値: C, 61.54; H, 5.92; N, 8.44

実測値: C, 61.51; H, 6.11; N, 8.18.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 0.88-1.23 (5H, m) 1.64-1.80 (6H, m) 2.72 (2H, br) 4.14 (2H, s) 4.81, 4.84 (4H, each s) 7.38 (2H, d, J=8.0Hz) 7.58-7.82 (10H, m) 7.95 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.41 (1H, d, J=5.8Hz) 8.77-8.81 (2H, m) 9.31 (2H, br) 9.37 (1H, s)

実施例１４

4-[(イソプロピルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル} アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-イソプロピル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(アミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.6g, 1.1mmol)を、メタノール (10ml) に溶解させ、硫酸マグネシウム (1g), アセトン (0.39ml, 5.3mmol), トリエチルアミン (0.37ml, 2.7mmol), 酢酸 (0.3ml, 5.3mmol) の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.12g, 5.3mmol) を少しずつ加えた後、室温で16 時間撹拌した。さらに、アセトン (0.39ml, 5.3mmol)、酢酸 (0.3ml, 5.3mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.12g, 5.3mmol) を順に加え、室温で6時間撹拌した。飽和重曹水 (30ml)、酢酸エチル (30ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.16g, 5.3mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、水層を酢酸エチル (30ml x 3) で抽出し、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 3 : 1) で精製し、4-[(N-イソプロピル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.36g, 52%)を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.11 (3H, s) 1.14 (3H, s) 1.42 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, m) 4.39 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.72 (2H, s) 6.62 (1H, s) 7.26-7.55 (11H, m) 7.63 (2H, d, J=8.0Hz) 7.75 (1H, d, J=7.8Hz) 8.56-8.59 (2H, m)

2) 4-[(イソプロピルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル} アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-イソプロピル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.35g, 0.54mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)

を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(イソプロピルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル} アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.26g, 78%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{31}H_{31}N_{40}F_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値: C, 60.59; H, 5.58; N, 9.12

実測値: C, 60.28; H, 5.71; N, 9.05.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 1.31, 1.34 (6H, each s) 3.24-3.30 (1H, m) 4.16 (2H, s) 4.85, 4.86 (4H, each s) 7.39 (2H, d, J=8.2Hz) 7.41-7.71 (8H, m) 7.83 (2H, d, J=8.4Hz) 7.98-8.05 (1H, m) 8.48 (1H, d, J=8.0Hz) 8.81-8.86 (2H, m) 9.40-9.45 (3H, br)

実施例１５

4-[(ノニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ) メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-ノニル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ] カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.6g, 1.0mmol)を エタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、硫酸マグネシウム (1g), n-ノニルアルデヒド (0.21ml, 1.2mmol), トリエチルアミン (0.31ml, 2.2mmol), 酢酸 (0.14ml, 2.5mmol) の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.32g, 1.5mmol) を少しずつ加えた後、室温で 4 時間撹拌した。さらに、n-ノニルアルデヒド (0.1ml, 0.6mmol), 酢酸 (0.07ml, 1.2mmol),水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.17g, 0.8mmol) を順に加え、室温で16時間撹拌した。飽和重曹水 (10ml)、酢酸エチル (10ml)

を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル（0.65g, 3.0mmol）を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、水層を酢酸エチル（30ml x 3）で抽出し、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン = 4：1 to 3：1）で精製し、4-[(N-ノニル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.11g, 18%）を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.87 (3H, t, J=6.6Hz) 1.25 (9H, s) 1.1-1.60 (14H, m) 3.18 (2H, s) 4.46 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.71 (1H, s) 7.26-7.63 (13H, m) 7.74 (1H, d, J=8.0Hz)

2) 4-[(ノニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ) メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-ノニル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.11g, 0.67mmol）のメタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(ノニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ) メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩（0.06g, 60%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{43}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$として

計算値：C, 62.79; H, 6.69; N, 7.92

実測値：C, 63.12; H, 6.79; N, 7.69.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ：0.82-0.85 (3H, m) 1.25 (14H, s) 2.86 (2H, s) 4.14 (2H, s) 4.78 (2H, s) 4.81 (2H, s) 7.38 (2H, d, J=8.0Hz) 7.40-7.91 (11H, m) 8.31 (1H, d, J=8.4Hz) 8.73-8.76 (2H, m) 9.2-9.24 (3H, br)

実施例１６

4-{[ビス(3-フェニルプロピル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・

二塩酸塩

1) 4-{[ビス(3-フェニルプロピル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.91g, 1.54mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸させ、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), 3-フェネチルアルデヒド (1.0ml, 7.7mmol), トリエチルアミン (0.54ml, 3.85mmol), 酢酸(0.44ml, 7.7mmol) の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.6g, 7.7mmol) を少しずつ加えた後、室温で7時間撹拌した。反応終了後、飽和重曹水 (30ml) を加えて酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 5:2 − 2:1 − 1:1) で精製し、4-{[ビス(3-フェニルプロピル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.51g, 46%) を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.72-1.87 (4H, m) 2.48-2.65 (8H, m) 4.59 (2H, s) 4.72 (2H, s) 6.62 (1H, s) 7.11-7.55 (21H, m) 7.64 (2H, d, J=8.4Hz) 7.75 (1H, d, J=8.2Hz) 8.56-8.58 (2H, m)

2) 4-{[ビス(3-フェニルプロピル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[ビス(3-フェニルプロピル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.50g, 0.70mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、

グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[ビス(3-フェニルプロピル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.45g, 82%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{46}H_{45}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot 2/3H_2O$として、

計算値: C, 68.06; H, 6.00; N, 6.90

実測値: C, 68.40; H, 6.11; N, 6.50.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 2.0-2.2 (4H, m) 2.50-2.72 (4H, m) 2.99 (4H, m) 4.32 (2H, s) 4.86 (4H, s) 7.06-7.43 (17H, m) 7.58-7.70 (5H, m) 7.85 (2H, d, J=8.8Hz) 8.01 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.49 (1H, d, J=8.0Hz) 8.83 (1H, d, J=5.8Hz) 8.86 (1H, s) 9.46 (1H, s)

実施例１７

4-[(ベンジルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(アミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(470mg, 0.834mmol)のメタノール (5ml)溶液に塩化ナトリウム (2.5g), ベンズアルデヒド (0.11ml, 1.08mmol), トリエチルアミン (0.24ml, 1.72mmol), 酢酸 (0.06ml, 1.05mmol) を順に加えた。室温で 1 時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (248mg, 1.17mmol) を加え、室温で 15 時間撹拌した。反応終了後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (30ml x 3) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール=30 : 1) で精製して、4-[(ベンジルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(233mg, 54%) を無色透明固体として得た。

融点 127-129℃

元素分析値 $C_{35}H_{31}F_3N_4O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 71.29; H, 5.47; N, 9.50

実測値: C, 71.55; H, 5.45; N, 9.61.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 3.84, 3.86 (4H, each s) 4.59 (2H, s) 4.72 (2H, s) 6.58 (1H, s) 7.27-7.65 (19H, m) 7.73-7.77 (1H, m) 8.56-8.59 (2H, m)

実施例１８

4-{[(4-フルオロベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

１) 4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(4-フルオロベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.96g, 1.65mmol)を メタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 30分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), p-フルオロベンズアルデヒド (0.52ml, 4.9mmol), トリエチルアミン (0.57ml, 4.1mmol), 酢酸 (0.56ml, 9.8mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.04g, 4.9mmol) を少しずつ加えた後、室温で16 時間撹拌した。さらにp-フルオロベンズアルデヒド(0.26ml, 4.4mmol),酢酸 (0.28ml, 4.9mmol),水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.5g, 2.4mmol) を順に加えていき、室温で１時間撹拌した。反応終了後、飽和重曹水 (30ml) と酢酸エチル (30ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.8g, 8.25mmol) を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、 酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 5:2 ー 1:1) で精製し、4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(4-フルオロベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.72g, 63%) を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (9H, s) 4.38 (4H, s) 4.60 (2H, s) 4.72 (2H, s)

6.58 (1H, s) 6.98 (2H, d, J=8.4Hz) 7.18-7.38 (9H, m) 7.47-7.60 (6H, m) 7.75 (1H, d, J=8.0Hz) 8.56-8.59 (2H, m)

2) 4-{[(4-フルオロベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(4-フルオロベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.71g, 1.0mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸(10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテル を加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[(4-フルオロベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.63g, 92%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{30}F_4N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$として

計算値: C, 60.96; H, 4.97; N, 8.12

実測値: C, 61.20; H, 4.81; N, 8.37.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 4.16 (4H, s) 4.86 (4H, s) 7.21-7.37 (5H, m) 7.49-7.72 (10H, m) 7.84 (2H, d, J=8.8Hz) 8.02 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.49 (1H, d, J=8.0Hz) 8.82 (1H, d, J=5.6Hz) 8.86 (1H, s) 9.50 (1H, s) 10.03 (2H, s)

実施例１９

4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・三塩酸塩

1) 4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.82g, 1.38mmol)を メタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml)

を滴下し、室温で 30分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール（10ml）に溶解させ、塩化ナトリウム(3g)，3-ピリジンカルボアルデヒド（0.65ml，6.9mmol)，トリエチルアミン(0.48ml，3.5mmol)，酢酸（0.39ml，6.9mmol）の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.17g，5.54mmol）を少しずつ加えた後、室温で24.5 時間撹拌した。反応終了後、飽和重曹水（20ml）と酢酸エチル（20ml）を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル（1.5g，6.9mmol）を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、 酢酸エチル（30ml x 3）で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン : アセトン= 3:2 — 1:1 — 2:3）で精製して、4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.70g，74%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, s) 4.42 (4H, s) 4.60 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.76 (1H, s) 7.23-7.64 (14H, m) 7.74 (2H, d, J=8.2Hz) 8.45-8.57 (4H, m).

2) 4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･三塩酸塩

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.69g，1.01mmol）のメタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテル を加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･三塩酸塩(0.68g，97%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{30}F_3N_5O \cdot 3HCl \cdot H_2O$として

計算値: C，57.59; H，4.98; N，9.88

実測値: C, 57.89; H, 5.25; N, 10.12.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 4.28 (2H, s) 4.47 (2H, s) 4.87 (4H, s) 7.39 (2H, d, J=8.0Hz) 7.59-7.71 (9H, m) 7.85 (2H, d, J=8.0Hz) 8.00-8.14 (2H, m) 8.51 (1H, d, J=8.0Hz) 8.82-8.96 (4H, m) 9.19 (1H, s) 9.52 (1H, s) 10.49 (2H, br)

実施例２０

4-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-({[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

１) 4-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-({N-tert-ブトキシカルボニル-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.82g, 1.38mmol)を メタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 30分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), 4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (1.1ml, 8.28mmol), トリエチルアミン (0.58ml, 4.17mmol), 酢酸 (0.48ml, 8.28mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.47g, 6.9mmol) を少しずつ加えた後、室温で12 時間撹拌した。反応終了後、飽和重曹水 (25ml) と酢酸エチル (20ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.5g, 6.9mmol) を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、 酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル= 5:1) で精製し、4-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-({N-tert-ブトキシカルボニル-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル(0.72g, 69%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s) 4.46 (4H, s) 4.60 (2H, s) 6.64 (1H, s) 7.26-7.64 (13H, m) 7.75 (1H, d, J=7.2H, 8.59 (2H, s)

2) 4-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-({[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-({N-tert-ブトキシカルボニル-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル(0.71g, 0.948mmol) のメタノール(10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテル を加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-({[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.66g, 96%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{36}H_{30}N_4OF_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$として

計算値: C, 59.92; H, 4.47; N, 7.76

実測値: C, 59.70; H, 4.73; N, 7.57.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 4.30 (4H, s) 4.87 (4H, s) 7.40 (2H, d, J=7.2Hz) 7.64-7.97 (16H, m) 8.58 (1H, d, J=8.0Hz) 8.8 (2H, m) 9.46 (1H, s) 10.17 (2H, br)

実施例２１

4-{[(4-メトキシベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフ

エニル(0.84g, 1.42mmol)を メタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 30分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), 4-アニスアルデヒド (0.84ml, 7.1mmol), トリエチルアミン (0.5ml, 3.55mmol), 酢酸 (0.41ml, 7.1mmol) の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.5g, 7.1mmol) を少しずつ加えた後、室温で1.5 時間撹拌した。反応終了後、飽和重曹水 (25ml) と酢酸エチル (20ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.5g, 6.9mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、 酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 5:2 → 2:1 → 1:1) で精製して、4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.45g, 45%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.51 (9H, s) 3.80 (3H, s) 4.36 (4H, s) 4.56 (2H, d, J=11.4Hz) 4.73 (2H, d, J=4.8Hz) 6.62 (1H, s) 6.86 (2H, d, J=8.0Hz) 7.71-7.64 (11H, m) 7.73-7.77 (1H, m) 7.82 (2H, d, J=8.2Hz) 8.21 (1H, d, J=5.8Hz) 8.26 (1H, s) 8.56-8.59 (2H, m)

2) 4-{[(4-メトキシベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.43g, 0.60mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテル を加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[(4-メトキシベンジル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.34g, 83%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{36}H_{33}N_4O_2F_3 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$として、

計算値: C, 60.85; H, 5.39; N, 7.88

実測値: C, 60.70; H, 5.37; N, 7.87.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 3.77 (3H, s) 4.09 (4H, s) 4.75 (2H, d, J=9.6Hz) 4.85 (2H, s) 6.97 (2H, d, J=8.8Hz) 7.39 (2H, d, J=8.4Hz) 8.69 (1H, s) 8.80-8.85 (2H, m) 9.47 (1H, s) 9.87 (3H, s)

実施例２２

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.91g, 1.54mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸させ、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロヘキサノン (1.6ml, 15.4mmol), トリエチルアミン (0.54ml, 3.9mmol), 酢酸 (0.88ml, 15.4mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.6g, 7.7mmol) を少しずつ加えた後、室温で15 時間撹拌した。反応終了後、飽和重曹水 (30ml) と酢酸エチル (30ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.5g, 7.7mmol) を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 3:1 － 5:3) で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.75g, 72%) を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.0-1.80 (19H, m) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, m) 7.73

(1H, d, J=7.2Hz) 8.12 (1H, d, J=8.8Hz) 8.56-8.59 (2H, m)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.74g, 1.1mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸(10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテル でよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.65g, 92%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$として、

計算値: C, 62.38; H, 5.85; N, 8.56

実測値: C, 62.18; H, 6.08; N, 8.71.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.0-1.81 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.77 (4H, s) 7.41 (2H, d, J=8.2Hz) 7.47-7.53 (2H, m) 7.64-7.72 (9H, m) 8.03 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.45 (1H, d, J=8.2Hz) 8.60 (1H, s) 8.83 (1H, d, J=5.6Hz) 9.44 (2H, br)

実施例２３

4-{[ビス(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・２塩酸塩

1) 4-{[ビス(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[２-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.16g, 1.96mmol)を メタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸させ、淡黄色

の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩を メタノール(10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロヘキサンカルボキサアルデヒド (1.2ml, 9.8mmol), トリエチルアミン (0.7ml, 4.9mmol),酢酸 (0.56ml, 9.8mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.04g, 4.9mmol) を少しずつ加えた後、室温で３時間撹拌した。さらに、シクロヘキサンカルボキサアルデヒド (1.2ml, 9.8mmol)、酢酸 (0.56ml, 9.8mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.04g, 4.9mmol) を追加した。原料消失後、飽和重曹水 (30ml) を加えて 酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 5:2 － 1:1) で精製し、4-{[ビス(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.08g, 81%) を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 0.6-1.0 (4H, m) 1.13-1.29 (4H, m) 1.43-1.79 (14H, m) 2.13 (4H, d, J=7.0Hz) 3.50 (2H, s) 4.61 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.79 (1H, s) 7.09-7.17 (1H, m) 7.25-7.64 (11H, m) 7.73 (1H, d, J=8.0Hz) 8.13 (1H, d, J=8.8Hz) 8.55-8.59 (2H, m)

2) 4-{[ビス(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・２塩酸塩

4-{[ビス(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.07g, 1.58mmol) のメタノール(10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテル でよく洗浄し、4-{[ビス(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・２塩酸塩 (1.14g, 95%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{42}H_{49}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$として、

計算値: C, 65.19; H, 6.90; N, 7.24

実測値: C, 65.45; H, 6.95; N, 7.27.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 0.80-1.10 (8H, m) 0.50-2.0 (12H, m) 2.88 (4H, s) 4.39 (2H, s) 4.78 (4H, s) 7.41-7.54 (5H, m) 7.64-7.78 (8H, m) 8.05 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.46 (1H, d, J=8.0Hz) 8.61 (1H, s) 8.80 (1H, s) 8.84 (1H, d, J=5.6Hz) 10.06 (1H, br)

実施例２４

4-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[２-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.75g, 1.27mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸させ、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロヘキサンカルボキサアルデヒド (0.46ml, 3.81mmol), トリエチルアミン (0.44ml, 3.18mmol), 酢酸 (0.22ml, 3.81mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.8g, 3.81mmol) を少しずつ加えた後、室温で15 時間撹拌した。反応終了後、飽和重曹水 (30ml) と酢酸エチル (30ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.5g, 7.7mmol) を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 3:1 － 2:1) で精製し、4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.56g, 64%) を無

色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 0.94 (1H, m) 1.1-1.70 (10H, m) 3.06 (2H, br) 4.48 (2H, br) 4.61 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.80 (1H, s) 7.09-7.17 (1H, m) 7.27-7.37 (3H, m) 7.48-7.62 (4H, m) 7.70-7.74 (1H, m) 8.12 (1H, d, J=8.4Hz) 8.55-8.58 (2H, m).

2) 4-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.53g, 0.74mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテル でよく洗浄し、4-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.43g, 88%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{37}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$として、

計算値: C, 62.87; H, 6.03; N, 8.38

実測値: C, 62.60; H, 6.30; N, 8.40.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 0.89-1.23 (6H, m) 1.64-1.82 (5H, m) 2.73 (2H, s) 4.16 (2H, s) 4.77 (4H, s) 7.40-7.77 (9H, m) 7.98-8.05 (1H, m) 8.42 (1H, d, J=7.4Hz) 8.59 (1H, s) 8.78 (1H, s) 8.82 (1H, d, J=5.6Hz) 9.37 (2H, s)

実施例２５

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[3-

(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.70g, 1.15mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロヘキサノン (1.2ml, 11.5mmol), トリエチルアミン (0.5ml, 3.45mmol), 酢酸 (0.7ml, 11.5mmol) の順に加え、室温で1.5時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.3g, 5.75mmol) を少しずつ加えた後、室温で14 時間撹拌した。飽和重曹水 (30ml) と酢酸エチル (30ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.8g, 8.25mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 3:2 ― 2:1) で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]メチル]-1,1'-ビフェニル(0.54g, 68%) を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.0-1.70 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.66 (1H, s) 7.24-7.64 (13H, m) 7.77 (1H, d, J=8.0Hz) 8.56-8.58 (2H, m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]メチル]-1,1'-ビフェニル (0.67g, 1.10mmol) のメタノール(10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ) メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.46g, 72%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{29}H_{33}F_3N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 57.90; H, 6.20; N, 9.31

実測値: C, 58.18; H, 6.06; N, 9.49.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 1.36-1.71 (10H, m) 2.0-2.16 (2H, m) 3.07 (1H, br) 4.09 (2H, s) 4.83 (4H, s) 7.32 (2H, d, J=8.0Hz) 7.58 (4H, d, J=8.2Hz) 7.80 (2H, d, J=8.4Hz) 8.01 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.45 (1H, d, J=8.4Hz) 8.77 (1H, s) 8.79-8.82 (1H, m) 9.34 (2H, s) 9.45 (1H, s)

実施例２６

4-{[[([1,1'-ビフェニル]-2-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[[([1,1'-ビフェニル]-2-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.63g, 1.30mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 2-ビフェニルイソシアネート (0.25ml, 1.43mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=2:1 － 3:2)で精製して 4-{[[([1,1'-ビフェニル]-2-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.87g, 98%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.41 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.32 (2H, s) 4.42 (2H, s) 4.52 (2H, s) 6.57 (1H, s) 7.06-7.59 (18H, m) 8.24 (1H, d, J=8.4Hz) 8.41 (1H, s) 8.52 (1H, d, J=3.2Hz)

2) 4-{[[([1,1'-ビフェニル]-2-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[[([1,1'-ビフェニル]-2-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.84g, 1.23mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸

(10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[[([1,1'-ビフェニル]-2-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.75g, 93%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{40}N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 70.68; H, 6.54; N, 8.45

実測値: C, 70.67; H, 6.74; N, 8.43.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.60 (2H, s) 7.17 (2H, d, J=8.4Hz) 7.26-7.45 (9H, m) 7.60 (2H, d, J=8.0Hz) 7.72 (4H, s) 7.92 (1H, dd, J=5.6, 8.2Hz) 8.10 (1H, d, J=7.6Hz) 8.34 (1H, s) 8.66 (1H, s) 8.78 (1H, d, J=3.4Hz) 9.50 (2H, br)

実施例２７

4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルアミノ]カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.61g, 1.51mmol) のジクロロメタン(20ml)溶液に 4-ビフェニルイソシアネート (0.32ml, 1.66mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5:2 to 3:2) で精製して 4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルアミノ]カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.84g, 93%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.47 (9H, s) 4.35 (2H, d, J=6.0Hz) 4.59 (2H, s) 4.71 (2H, s) 4.92 (1H, s) 6.50 (1H, s) 7.25-7.62 (14H, m) 7.30-7.77 (1H, m) 8.54-8.59 (2H, m).

2) 4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)ア

ミノ]メチル}-4'- [(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ビフェニル)-4-イルアミノ]カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.83g, 1.39mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール(10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロヘキサノン (1.4ml, 13.9mmol), トリエチルアミン (0.58ml, 4.17mmol), 酢酸 (1.2ml, 13.9mmol) の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.5g, 7.0mmol) を少しずつ加えた後、室温で12.5時間撹拌した。飽和重曹水 (25ml) と酢酸エチル (20ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.5g, 6.9mmol) を加え、室温で 1.5時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 2:1) で精製し、4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.79g, 83%) を非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.0-1.76 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.69 (1H, s) 7.26-7.63 (18H, m) 7.74 (1H, d, J=7.6Hz) 8.53-8.56 (2H, m).

3) 4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'- [(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.55g, 0.808mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸(10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)

アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.57g, 100%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{40}N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 69.74; H, 6.60; N, 8.34

実測値: C, 70.02; H, 6.67; N, 8.40.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ (ppm) : 1.0-1.8 (8H, m) 2.12-2.18 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.85 (4H, s) 7.30-7.71 (18H, m) 8.01 (1H, dd, J=5.4, 8.0Hz) 8.48 (1H, d, J=8.0Hz) 8.81 (1H, s) 8.84 (1H, s) 9.10 (1H, s) 9.42 (2H, br)

実施例２８

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((4-フェノキシアニリノ)カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル} -1,1'-ビフェニル

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.54g, 1.34mmol) のジクロロメタン (20ml)溶液に 4-フェノキシフェニルイソシアネート (0.27ml, 1.47mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5:2 to 1:1) で精製して 4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((4-フェノキシアニリノ)カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル} -1,1'-ビフェニル (0.75g, 91%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.47 (9H, s) 4.35 (2H, d, J=5.8Hz) 4.57 (2H, s) 4.69 (2H, s) 4.94 (1H, s) 6.45 (1H, s) 6.90-7.08 (6H, m) 7.20-7.37 (8H, m) 7.52-7.61 (4H, m) 7.24 (1H, d, J=7.8Hz) 8.57 (2H, br).

2) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((4-フェノキシアニリノ)カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.74g,

1.22mmol)をメタノール（10ml）に溶解させ、濃塩酸（10ml）を滴下し、室温で0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール（10ml）に溶解させ、塩化ナトリウム（3g），シクロヘキサノン（1.3ml，12.2mmol），トリエチルアミン（0.51ml，3.66mmol），酢酸（0.7ml，12.2mmol）の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.3g，6.1mmol）を少しずつ加えた後、室温で 2 時間撹拌した。飽和重曹水（25ml）と酢酸エチル（20ml）を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル（1.3g，6.1mmol）を加え、室温で 1.5時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル（30ml x 3）で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン= 7:2 － 2:1 －2:3）で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.56g，67%）を非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.0-1.80 (10H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.42 (1H, s) 6.88-7.09 (6H, m) 7.14-7.35 (8H, m) 7.52 (2H, d, J=8.6Hz) 7.61 (2H, d, J=7.6Hz) 7.75 (1H, dt, J=1.8, 7.8Hz) 8.54-8.57 (2H, m).

3) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.55g，0.79mmol）のメタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩（0.48g，87%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{40}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 67.23; H, 6.51; N, 8.04

実測値: C, 67.55; H, 6.72; N, 7.91.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 1.1-1.80 (8H, m) 2.1-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, s) 4.17 (2H, s) 4.81 (4H, s) 6.93-7.19 (5H, m) 7.31-7.41 (5H, m) 7.56 (2H, d, J=8.6Hz) 7.67-7.71 (5H, m) 8.02 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.48 (1H, d, H=8.2Hz) 8.81-8.83 (2H, m) 9.01 (1H, s) 9.40 (2H, s)

実施例２９

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((4-メトキシアニリノ)カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル} -1,1'-ビフェニル

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.64g, 1.59mmol) のジクロロメタン (15ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.23ml, 1.66mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5:2 to 1:1) で精製して 4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((4-メトキシアニリノ)カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル} -1,1'-ビフェニル (0.83g, 94%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.46 (9H, s) 3.73 (3H, s) 4.33 (2H, d, J=5.8Hz) 4.54 (2H, s) 4.64 (2H, s) 5.07 (1H, br) 6.56 (1H, s) 6.77 (2H, d, J=9.2Hz) 7.15 (2H, d, J=9.2Hz) 7.23-7.36 (2H, m) 7.52-7.58 (3H, m) 7.6-7.73 (1H, m) 8.51 (2H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

2) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((4-メトキシアニリノ)カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル} -1,1'-ビフェニル (0.82g, 1.48mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、

この塩酸塩をメタノール（10ml）に溶解させ、塩化ナトリウム（3g），シクロヘキサノン（1.5ml，14.8mmol），トリエチルアミン（0.62ml，4.44mmol），酢酸（0.85ml，14.8mmol）の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.6g，7.60mmol）を少しずつ加えた後、室温で 1 時間撹拌した。飽和重曹水（25ml）と酢酸エチル（20ml）を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.6g，7.6mmol）を加え、室温で 1.5時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル（30ml x 3）で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン= 3:1 － 2:1）で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.55g，59%）を非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.0-1.80 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.75 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.29 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=9.2Hz) 7.14 (2H, d, J=9.2Hz) 7.28-7.35 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61 (2H, d, J=8.2Hz) 7.72-7.77 (1H, m) 8.54 (1H, d, J=1.8Hz) 8.56 (1H, d, J=1.4Hz).

3) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.54g，0.85mmol）のメタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩（0.37g，72%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O \cdot 2/3Et_2O$ として

計算値: C，65.86; H，6.99; N，8.70

実測値: C, 65.97; H, 7.37; N, 9.07.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.0-1.80 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.70 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.79 (4H, s) 6.84 (2H, d, J=9.2Hz) 7.36-7.43 (4H, m) 7.65-7.71 (6H, m) 8.01 (1H, dd, J=6.0, 7.8Hz) 8.47 (1H, d, J=8.0Hz) 8.81 (3H, s) 9.43 (2H, br)

実施例３０

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-トリフルオロメトキシ]アニリノ}カルボニル)アミノ]メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.53g, 1.31mmol) のジクロロメタン (20ml)溶液に 4-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート (0.22ml, 1.44mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5:2 to 3:2) で精製して 4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-トリフルオロメトキシ]アニリノ}カルボニル)アミノ]メチル]-1,1'-ビフェニル (0.76g, 96%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.47 (9H, s) 4.35 (2H, d, J=6.0Hz) 4.57 (2H, s) 4.69 (2H, s) 4.96 (1H, s) 6.59 (1H, s) 7.09 (2H, d, J=8.4Hz) 7.28 (3H, d, J=7.0Hz) 7.36 (3H, d, J=7.2Hz) 7.54 (2H, d, J=8.4Hz) 7.59 (2H, d, J=8.4Hz) 7.73 (2H, d, J=7.6Hz) 8.56 (2H, br).

2) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[トリフルオロメトキシ]アニリノ}カルボニル)アミノ]メチル]-1,1'-ビフェニル (0.74g, 1.22mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の 非結晶性粉末を得た。

続いて、この塩酸塩をメタノール(10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム(3g), シクロヘキサノン (1.3ml, 12.2mmol), トリエチルアミン (0.51ml, 3.66mmol), 酢酸 (0.7ml, 12.2mmol) の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.3g, 6.1mmol) を少しずつ加えた後、室温で 12.5 時間撹拌した。飽和重曹水 (25ml) と酢酸エチル (20ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.3g, 6.1mmol) を加え、室温で 1.5時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル(30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 3:1 ― 5:3) で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.79g, 64%) を非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.0-2.0 (10H, m) 1.41 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.49 (1H, s) 7.09 (2H, d, J=8.4Hz) 7.23-7.34 (7H, m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.62 (2H, d, J=8.6Hz) 7.72 (1H, m) 8.58 (2H, s).

3) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.53g, 0.77mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.48g, 94%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}F_3N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 60.09; H, 5.78; N, 8.24

実測値: C, 60.01; H, 5.74; N, 8.03.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.10-1.80 (8H, m) 2.1-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, s) 4.17 (2H, s) 4.83 (4H, s) 7.26 (2H, d, J=8.4Hz) 7.39 (2H, d, J=8.2Hz) 7.57-7.81 (8H, m) 7.96-8.0 (1H, m) 8.45 (1H, d, J=8.4Hz) 8.80-8.83 (2H, m) 9.26 (1H, s) 9.44 (2H, s)

実施例３１

4-{[{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.52g, 1.29mmol) のジクロロメタン (20ml)溶液に 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (0.25ml, 1.60mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5:2 to 3:2) で精製して4-{[{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.81g, 95%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.45 (9H, s) 4.31 (2H, d, J=5.8Hz) 4.59 (2H, s) 4.67 (2H, s) 5.02 (1H, s) 7.26-7.33 (5H, m) 7.48-7.58 (4H, m) 7.70 (1H, d, J=7.6Hz) 7.83 (2H, s) 8.52-8.55 (2H, m).

2) 4-{[{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.80g, 1.21mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末

を得た。続いて、この塩酸塩を メタノール（10ml）に溶解させ、塩化ナトリウム（3g），シクロヘキサノン（1.3ml，12.2mmol），トリエチルアミン（0.51ml，3.66mmol），酢酸（0.7ml，12.2mmol）の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.3g，6.1mmol）を少しずつ加えた後、室温で 2 時間撹拌した。飽和重曹水（25ml）と酢酸エチル（20ml）を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル（1.3g，6.1mmol）を加え、室温で 1.5時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル（30ml x 3）で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン ： アセトン= 7:2 － 2:1）で精製し、4-{[{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.56g，62%）を非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.0-1.70 (10H, m) 1.38 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.70 (2H, s) 7.06 (1H, s) 7.24-7.34 (11H, m) 7.49-7.52 (3H, m) 7.62 (2H, d, J=8.0Hz) 7.73 (1H, d, J=8.0Hz) 8.54-8.58 (2H, m).

3) 4-{[{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

4-{[{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.55g，0.74mmol）のメタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩(0.48g，91%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{34}N_4OF_6 \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O \cdot 1/3Et_2O$ として

計算値: C，58.63; H，5.42; N，7.53

実測値: C, 58.20; H, 5.60; N, 7.60.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, s) 4.17 (2H, s) 4.87 (4H, s) 7.41 (2H, d, J=8.0Hz) 7.46-7.71 (5H, m) 8.00 (1H, dd, J=5.4-8.0Hz) 8.42 (2H, s) 8.49 (1H, d, J=8.4Hz) 8.81 (1H, d, J=5.8Hz) 8.88 (1H, s) 9.38 (2H, s) 9.85 (1H, s)

実施例３２

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.58g, 1.19mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 2-メトキシフェニルイソシアネート (0.18ml, 1.3mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=5:2)で精製して4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.72g, 95%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.59 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.62 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.73-6.75 (1H, m) 6.92-6.97 (2H, m) 7.14 (1H, s) 7.26-7.39 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.2Hz) 7.75 (1H, d, J=8.0Hz)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.71g, 1.11mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状

にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.60g, 89%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 65.27; H, 6.77; N, 8.96

実測値: C, 65.43; H, 6.83; N, 8.84.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 3.69 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.77 (2H, s) 4.86 (2H, s) 6.84-7.02 (3H, m) 7.45 (2H, d, J=8.2Hz) 7.66-7.77 (9H, m) 8.01-8.08 (1H, m) 8.52 (1H, d, J=8.0Hz) 8.83 (1H, s) 8.86 (1H, s) 9.49 (2H, br)

実施例３３

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.60g, 1.24mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 3-メトキシフェニルイソシアネート (0.18ml, 1.3mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=2:1 － 1:1)で精製して4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.75g, 95%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.77 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.42 (1H, s) 6.55-6.60 (1H, m) 6.67-6.72 (1H, m) 7.04-7.16 (3H, m) 7.29-7.35 (4H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61 (2H, d, J=8.2Hz) 7.74 (1H, d, J=7.6Hz) 8.55 (1H, s)

8.57 (1H, d, J=1.6Hz)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.74g, 1.17mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.68g, 96%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 64.35; H, 6.83; N, 8.83

実測値: C, 64.13; H, 7.09; N, 8.61.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 3.70 (3H, s) 4.17 (2H, s) 4.79 (4H, s) 6.52-6.58 (1H, m) 7.13-7.16 (2H, m) 7.24 (1H, s) 7.37 (2H, d, J=7.6Hz) 7.66-7.71 (7H, m) 8.00 (1H, dd, J=6.0, 8.2) 8.45 (1H, d, J=8.0Hz) 8.80 (1H, s) 8.83 (1H, s) 8.91 (1H, s) 9.41 (2H, br)

実施例３４

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル　4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.57g, 1.17mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 3-メトキシフェニルイソシアネート(0.23ml, 1.29mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=5:2 － 2:1－ 3:2)

で精製して4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.74g, 95%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.54 (3H, s) 3.79 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.61 (2H, s) 4.71 (2H, s) 7.46 (1H, dd, J=2.8, 8.6Hz) 6.67 (1H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.38 (5H, m) 7.56 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.4Hz) 7.74 (1H, d, J=7.6Hz) 7.93 (1H, d, J=2.8Hz) 8.55-8.60 (2H, m)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.73g, 1.1mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.58g, 83%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{40}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 64.12; H, 6.76; N, 8.55

実測値: C, 64.36; H, 6.88; N, 8.51.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 3.62 (3H, s) 3.66 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.78 (2H, s) 4.89 (2H, s) 6.52 (1H, dd, J=5.6, 8.2Hz) 8.54 (1H, d, J=8.4Hz) 8.85 (1H, d, J=5.6Hz) 8.89 (1H, s) 9.53 (2H, br)

実施例３５

N'-(4-ブトキシフェニル)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア・二塩酸塩

1) N'-(4-ブトキシフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘ

キシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.64g, 1.32mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-ブトキシフェニルイソシアネート (0.26ml, 1.45mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=5:2 — 2:1)で精製して N'-(4-ブトキシフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア (0.86g, 96%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 0.95 (3H, d, J=7.4Hz) 1.0-1.8 (14H, m) 1.40 (9H, s) 3.90 (2H, t, J=6.2Hz) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.24 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=9.2Hz) 7.13 (2H, d, J=9.2Hz) 7.26-7.35 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz) 7.75 (1H, d, J=8.0Hz) 8.55 (1H, s) 8.57 (1H, s)

2) N'-(4-ブトキシフェニル)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア・二塩酸塩

N'-(4-ブトキシフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア (0.85g, 1.26mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(2,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.69g, 84%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{44}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 67.47; H, 7.19; N, 8.51

実測値: C, 67.36; H, 7.36; N, 8.39.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 0.95 (3H, t, J=7.2Hz) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H,

m) 2.95 (1H, br) 3.90 (2H, t, J=6.6Hz) 4.16 (2H, s) 4.78 (4H, s) 6.82 (2H, d, J=5.0Hz) 7.36-7.42 (5H, m) 7.61-7.81 (6H, m) 8.00 (1H, dd, J=6.0, 8.2Hz) 8.43 (1H, d, J=8.4Hz) 8.81 (3H, s) 9.50 (2H, s)

実施例３６

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-エトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-エトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.62g, 1.28mmol) のアセトニトリル(10ml)溶液に 4-エトキシフェニルイソシアネート (0.21ml, 1.41mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=5:2 － 2:1 － 1:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-エトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.83g, 99%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.25 (3H, t, J=7.4Hz) 1.40 (9H, s) 3.97 (2H, d, J=9.0Hz) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.35 (1H, s) 6.78 (2H, d, J=8.8Hz) 7.14 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.34 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.60 (2H, d, J=8.4Hz) 7.73 (1H, d, J=7.6Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-エトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-エトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.17g, 0.25mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-エトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメ

チル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.66g, 84%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{40}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 65.72; H, 6.93; N, 8.76

実測値: C, 65.94; H, 7.03; N, 8.68.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 1.16 (3H, t, J=7.0Hz) 2.0-2.2 (2H, m) 2.83 (1H, br) 3.82 (2H, q, J=6.8Hz) 4.04 (2H, s) 4.64 (4H, s) 6.68 (2H, d, J=8.8Hz) 7.27-7.28 (4H, m) 7.48-7.67 (6H, m) 7.84 (1H, dd, J=5.4, 7.6Hz) 8.29 (1H, d, J=8.0Hz) 8.67 (3H, d, J=4.0Hz) 9.32 (2H, br)

実施例３７

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソプロポキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソプロポキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-イソプロポキシ安息香酸 (0.41g, 2.28mmol) のアセトニトリル溶液 (15ml) にトリエチルアミン (0.48ml, 3.42mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.54ml, 2.51mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.77g, 1.59mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1 － ヘキサン:アセトン=2:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソプロポキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.02g, 97%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.27 (3H, s) 1.30 (3H, s) 1.38 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.5-4.7 (1H, m) 4.69 (2H, s) 6.27 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=9.2Hz) 7.13 (2H, d, J=9.2Hz) 7.26-7.35

(5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61 (2H, d, J=8.4Hz) 7.72-7.78 (1H, m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソプロポキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソプロポキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.89g, 1.35mmol) のエタノール溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をエタノール-ジエチルエーテルで固体を析出させ、これをろ取し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソプロポキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.77g, 90%) を無色固体として得た。

融点 146-157℃

元素分析値 $C_{36}H_{42}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 66.61; H, 7.06; N, 8.63

実測値: C, 66.49; H, 7.10; N, 8.34.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 1.21 (3H, s) 1.24 (3H, s) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.4-4.6 (1H, m) 4.77 (4H, s) 6.81 (2H, d, J=8.8Hz) 7.38 (4H, d, J=8.8Hz) 7.66-7.71 (6H, m) 7.96 (1H, dd, J=5.4, 7.6Hz) 8.40 (1H, d, J=8.0Hz) 8.78 (3H, s) 9.42 (2H, s)

実施例３８

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.62g, 1.28mmol) のアセトニトリル(10ml)溶液に 3,5-ジメトキシフェニルイソシアネート (0.25g, 1.41mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（ヘキサン:アセトン=5:2－3:2－1:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.87g, 100%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.74 (6H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.15 (1H, t, J=2.2Hz) 6.42 (1H, s) 6.51 (2H, d, J=2.2Hz) 7.26-7.34 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz) 7.13 (1H, d, J=8.0Hz) 8.54 (1H, d, J=1.4Hz) 8.57 (1H, d, J=1.6Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.86g, 1.29mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,5-ジメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.68g, 83%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{40}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として、

計算値: C, 64.12; H, 6.76; N, 8.55

実測値: C, 64.09; H, 6.86; N, 8.61.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.38 (6H, s) 3.87 (2H, s) 4.48 (2H, s) 4.50 (2H, s) 5.83 (1H, t, J=2.2Hz) 6.57 (2H, d, J=2.6Hz) 7.07 (2H, d, J=8.0Hz) 7.36-7.40 (6H, m) 7.66 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.10 (1H, d, J=8.2Hz) 8.48 (1H, s) 8.50 (1H, s) 8.56 (1H, s) 9.10 (2H, br)

実施例３９

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,4,5-トリメトキシアニリノ)カル

ボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,4,5-トリメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.51g, 1.05mmol) のアセトニトリル(10ml)溶液に 3,4,5-トリメトキシフェニルイソシアネート (0.24g, 1.15mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=5:2－1:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,4,5-トリメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.70g, 96%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 3.78, 3.79 (each s, 9H) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.35 (1H, s) 6.55 (2H, s) 7.28-7.35 (4H, m) 7.52 (2H, d, J=8.2Hz) 7.62 (2H, d, J=8.4Hz) 7.70-7.75 (1H, m) 8.55 (1H, d, J=1.8Hz) 8.57 (1H, d, J=1.8Hz)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,4,5-トリメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,4,5-トリメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.70g, 1.01mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸(10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(3,4,5-トリメトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.57g, 84%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{36}H_{42}N_4O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として、

計算値: C, 63.06; H, 6.76; N, 8.17

実測値: C, 63.08; H, 6.94; N, 8.16.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (18H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.59 (3H, s) 3.70 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.81 (4H, s) 7.03 (2H, s) 7.38 (2H, d, J=8.6Hz) 7.67-7.71 (7H, m) 8.03 (1H, dd, J=6.0, 8.2Hz) 8.48 (1H, d, J=8.2Hz) 8.82 (1H, s) 8.84 (1H, s) 8.89 (1H, s) 9.46 (2H, br)

実施例４０

4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[{[4-クロロアニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.74g, 1.83mmol) のジクロロメタン (10ml)溶液に 4-クロロフェニルイソシアネート (0.26ml, 2.01mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5:2 to 1:1) で精製して 4-{[{[4-クロロアニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.95g, 93%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.47 (9H, s) 4.34 (2H, d, J=5.8Hz) 4.56 (2H, s) 4.68 (2H, s) 4.93 (1H, s) 6.46 (1H, s) 7.20 (4H, s) 7.27-7.52 (5H, m) 7.54 (2H, d, J=8.6Hz) 7.59 (2H, d, J=8.4Hz) 7.73 (1H, dt, J=1.6, 7.8Hz) 8.54-8.57 (2H, m).

2) 4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[{[4-クロロアニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.94g, 1.69mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロヘキサノン (1.76ml, 16.9mmol), トリエチルアミン (0.71ml, 5.1mmol), 酢酸

(0.97ml, 16.9mmol) の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.79g, 8.45mmol) を少しずつ加えた後、室温で0.5 時間撹拌した。飽和重曹水 (25ml) と酢酸エチル (20ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.84g, 8.45mmol) を加え、室温で 1.5時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン= 3:1－2:1) で精製し、4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.55g, 59%) を非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.0-1.80 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.75 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.46 (1H, s) 7.20 (4H, s) 7.30-7.34 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.62 (2H, d, J=8.2Hz) 7.74 (1H, d, J=8.0Hz) 8.55-8.57 (2H, m).

3) 4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.77g, 1.2mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩 (0.64g, 88%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{35}N_4OCl \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$ として、

計算値: C, 63.36; H, 6.20; N, 8.96

実測値: C, 63.33; H, 6.36; N, 8.74.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 7.58 (2H, d, J=8.8Hz) 7.60-7.69 (6H, m) 7.96-8.03 (1H, m) 8.45 (1H, d, J=8.0Hz) 8.78-

8.81 (2H, m) 9.07 (1H, s) 9.25 (2H, br)

実施例４１

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-シクロペンチロキシ安息香酸(0.32g, 1.55mmol) の アセトニトリル溶液(10ml) にトリエチルアミン (0.33ml, 2.31mmol) と ジフェニルリン酸アジド (0.37ml, 1.70mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.53g, 1.1mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 － ヘキサン : アセトン =3:2)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.71g, 100%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-2.0 (18H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.67 (2H, s) 6.35 (1H, s) 6.76 (2H, d, J=9.2Hz) 7.12 (2H, d, J=8.8Hz) 7.25-7.34 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.6Hz) 7.60 (2H, d, J=8.0Hz) 7.71-7.75 (1H, m) 8.53 (1H, s) 8.55 (1H, s).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.61g, 0.92mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮

して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.48g, 82%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{38}H_{44}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として、

計算値: C, 68.05; H, 7.06; N, 8.35

実測値: C, 67.70; H, 7.19; N, 8.11.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (16H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.76 (5H, s) 6.79 (2H, d, J=9.0Hz) 7.36 (4H, d, J=9.0Hz) 7.76-7.90 (5H, m) 7.95 (1H, dd, J=5.4, 8.0Hz) 8.39 (1H, d, J=8.0Hz) 8.74-8.79 (3H, m) 9.38 (2H, s)

実施例４２

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-シクロヘキシロキシ安息香酸 (0.69g, 3.13mmol) の アセトニトリル溶液 (15ml) にトリエチルアミン (0.66ml, 4.73mmol) と ジフェニルリン酸アジド (0.75ml, 3.48mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(1.08g, 1.64mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1 － ヘキサン:アセトン=3:2)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (1.45g, 92%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-2.0 (20H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.28 (1H, s) 6.80 (2H, d, J=9.2Hz) 7.12 (2H, d, J=8.8Hz) 7.28-7.34 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.60 (2H, d, J=8.2Hz) 7.72-7.77 (1H, m) 8.54-8.57 (2H, m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (1.25g, 1.78mmol) のエタノール溶液 (10ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮後、エタノール-ジエチルエーテル で固体を析出させ、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (1.16g, 97%) を無色固体として得た。

融点101-102℃

元素分析値 $C_{39}H_{46}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 67.52; H, 7.26; N, 8.08

実測値: C, 67.49; H, 7.39; N, 7.79.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-2.0 (18H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 4.16 (3H, s) 4.77 (4H, s) 6.82 (2H, d, J=8.8Hz) 7.37 (4H, d, J=8.8Hz) 7.65-7.71 (5H, m) 7.96 (1H, dd, J=5.6, 7.8Hz) 8.40 (1H, d, J=8.0Hz) 8.78 (3H, s) 9.47 (2H, s)

実施例43

4-{[{[4-(シクロヘプチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[{[4-(シクロヘプチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-シクロヘプチロキシ安息香酸(0.39g, 1.57mmol) のアセトニトリル溶液

(10ml) にトリエチルアミン (0.33ml, 2.36mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.38ml, 1.73mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.54g, 1.12mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1ーヘキサン:アセトン =3:2)で精製して、 4-{[{[4-(シクロヘプチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.75g, 94%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (20H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.25-4.35 (1H, m) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.29 (1H, s) 6.76 (2H, d, J=9.2Hz) 7.12 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.34 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.4Hz) 7.75 (1H, d, J=8.0Hz) 8.54 (1H, s) 8.56 (1H, s).

2) 4-{[{[4-(シクロヘプチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[{[4-(シクロヘプチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.47g, 0.67mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-{[{[4-(シクロヘプチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.37g, 82%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{40}H_{47}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として、

計算値: C, 69.35; H, 7.42; N, 6.07

実測値: C, 69.71; H, 7.57; N, 6.07.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-2.0 (20H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.51-4.59 (1H, m) 4.71 (2H, s) 4.74 (2H, s) 6.94 (2H, d, J=8.8Hz) 7.32 (2H, d, J=8.0Hz) 7.48 (2H, d, J=8.4Hz) 7.67 (1H, d, J=8.4Hz) 7.72 (6H, s) 7.91-7.98 (1H, m) 8.39 (1H, br) 8.77 (1H, s) 8.80 (1H, s) 9.46 (2H, s)

実施例４４

4-{[{[4-(ベンジロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[{[4-(ベンジロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-ベンジロキシ安息香酸(0.59g, 2.58mmol) の アセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.54ml, 3.87mmol) と ジフェニルリン酸アジド (0.62ml, 2.84mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.89g, 1.84mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1ーヘキサン:アセトン=3:2)で精製して 4-{[{[4-(ベンジロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.17g, 90%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.64 (2H, s) 5.07 (2H, s) 6.97 (2H, d, J=8.8Hz) 7.24-7.61 (17H, m) 8.47 (1H, s) 8.55 (1H, dd, J=1.8, 5.2Hz).

2) 4-{[{[4-(ベンジロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[{[4-(ベンジロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-

1,1'-ビフェニル(0.95g, 1.34mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮後、エタノール-ジエチルエーテル で固体を析出させ、減圧下乾燥した。4-{[{[4-(ベンジロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.95g, 98%) を無色固体として得た。

融点138-152℃

元素分析値 $C_{40}H_{42}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 68.46; H, 6.61; N, 7.98

実測値: C, 68.44; H, 6.75; N, 7.67.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.94 (1H, br) 4.77 (4H, s) 5.05 (2H, s) 6.92 (2H, d, J=8.8Hz) 7.31-7.41 (9H, m) 7.66-7.71 (6H, m) 7.92-7.99 (1H, m) 8.40 (1H, d, J=8.4Hz) 8.80 (3H, s) 9.44 (2H, s)

実施例４５

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-ネオペンチロキシ安息香酸 (0.32g, 1.54mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.33ml, 2.31mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.37ml, 1.70mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.53g, 1.1mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1－ヘキサン:アセトン=3:2)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメ

チル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.66g, 62%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.00 (9H, s) 1.2-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.53 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.67 (2H, s) 6.36 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=8.8Hz) 7.14 (2H, d, J=8.8Hz) 7.25-7.34 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.0Hz) 7.73 (1H, d, J=7.6Hz) 8.54 (1H, s) 8.55 (1H, s).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.51g, 0.74mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.41g, 84%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{38}H_{46}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 66.95; H, 7.39; N, 8.22

実測値: C, 66.98; H, 7.65; N, 8.08.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 0.98 (9H, s) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.56 (2H, s) 4.16 (2H, s) 4.75 (4H, s) 6.83 (2H, d, J=9.2Hz) 7.38 (4H, d, J=7.4Hz) 7.66-7.70 (5H, m) 7.94 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.37 (1H, d, J=8.0Hz) 8.74 (1H, s) 8.78 (2H, s) 9.38 (2H, s)

実施例46

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ジメチルアミノ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・三塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ジメチルアミノ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチ

ル}-1,1'-ビフェニル

4-ジメチルアミノ安息香酸(0.30g, 1.44mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.23ml, 1.65mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.47ml, 2.10mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.50g, 1.03mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 to ヘキサン : アセトン =3:2 to 5:4)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ジメチルアミノ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.56g, 84%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 2.87 (6H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.67 (2H, s) 6.27 (1H, s) 6.65 (2H, d, J=9.2Hz) 7.10 (2H, d, J=9.2Hz) 7.25-7.35 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.60 (2H, d, J=8.4Hz) 7.72-7.77 (1H, m) 8.53 (1H, d, J=1.6Hz) 8.55 (1H, d, J=1.4Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ジメチルアミノ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・三塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ジメチルアミノ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.42g, 0.65mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ジメチルアミノ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・三塩酸塩 (0.35g, 82%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{41}N_5O_2 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 61.45; H, 6.92; N, 10.24

実測値: C, 61.65; H, 7.26; N, 9.99.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ : 1.2-1.6 (4H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.15 (1H, s) 3.27 (6H, s) 4.27 (2H, s) 4.88 (4H, s) 7.42 (2H, d, J=8.4Hz) 7.62-7.76 (10H, m) 8.02 (1H, dd, J=5.8Hz) 8.56 (1H, d, J=8.2Hz) 8.74 (1H, d, J=5.4Hz)

実施例４７

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-シクロヘキシルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-シクロヘキシルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-シクロヘキシル安息香酸(0.30g, 1.44mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.23ml, 1.65mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.47ml, 2.10mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.50g, 1.03mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン =3:2)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-シクロヘキシルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.74g, quant.) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-2.0 (20H, m) 1.40 (9H, s) 2.42 (1H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.44 (1H, s) 7.06-7.19 (4H, m) 7.25-7.34 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.59 (2H, d, J=8.4Hz) 7.73 (1H, d, J=8.0Hz) 8.53 (1H, d, J=1.8Hz) 8.55 (1H, d, J=1.4Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-シクロヘキシルアニリノ)カル

ボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-シクロヘキシルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.57g, 0.83mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-シクロヘキシルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.50g, 92%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{46}N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 69.11; H, 7.44; N, 8.27

実測値: C, 69.01; H, 7.58; N, 8.15.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ : 1.2-1.6 (10H, m) 1.6-2.0 (8H, m) 2.2-2.3 (2H, m) 2.45 (1H, br) 3.14 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.83 (2H, s) 4.87 (2H, s) 7.12 (2H, d, J=8.4Hz) 7.30 (2H, d, J=5.8, 8.0Hz) 7.42 (2H, d, J=8.4Hz) 7.58-7.74 (6H, m) 8.01 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.54 (1H, d, J=8.0Hz) 8.72 (1H, d, J=5.6Hz) 8.75 (1H, s)

実施例４８

4-{[[(4-tert-ブチルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[[(4-tert-ブチルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-tert-ブチル安息香酸(0.27g, 1.50mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.32ml, 2.25mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.36ml, 1.65mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.53g, 1.09mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗

浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル=1:1－ヘキサン:アセトン=3:2)で精製して 4-{[[(4-tert-ブチルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.60g, 84%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.26 (9H, s) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.40 (1H, s) 7.15-7.34 (9H, m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.2Hz) 7.71-7.76 (1H, m) 8.54 (1H, s) 8.56 (1H, s).

2) 4-{[[(4-tert-ブチルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

4-{[[(4-tert-ブチルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.45g, 0.68mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-{[[(4-tert-ブチルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩 (0.35g, 81%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{44}N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 68.19; H, 7.42; N, 8.60

実測値: C, 68.46; H, 7.59; N, 8.56.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 1.24 (9H, s) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.78 (4H, s) 7.26 (2H, d, J=8.8Hz) 7.37 (2H, d, J=8.4Hz) 7.43 (2H, d, J=8.8Hz) 7.66-7.71 (5H, m) 7.95 (1H, dd, J=6.0, 8.2Hz) 8.39 (1H, d, J=8.0Hz) 8.77 (1H, s) 8.79 (1H, s) 8.85 (1H, s) 9.41 (2H, s)

実施例４９

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニル)

アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(2-チエニル)安息香酸 (0.22g, 1.0mmol) の アセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.21ml, 1.5mmol) と ジフェニルリン酸アジド (0.24ml, 1.1mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.49g, 1.0mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 ー ヘキサン : アセトン =3:2)で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.49g, 70%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.47 (1H, s) 7.04 (1H, t, J=4.0Hz) 7.20-7.36 (9H, m) 7.47-7.55 (4H, m) 7.62 (2H, d, J=8.0Hz) 7.74-7.78 (1H, m) 8.55 (1H, d, J=1.8Hz) 8.59 (1H, d, J=1.4Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.39g, 0.56mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.32g, 85%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{38}N_4OS \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 65.57; H, 6.25; N, 8.27

実測値: C, 65.56; H, 6.39; N, 8.16.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.14 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.84 (2H, s) 4.88 (2H, s) 7.03-7.07 (1H, m) 7.28-7.33 (2H, m) 7.41-7.49 (4H, m) 7.54-7.74 (8H, m) 8.00 (1H, dd, J=5.8, 8.4Hz) 8.54 (1H, d, J=8.0Hz) 8.72 (1H, d, J=5.4Hz) 8.77 (1H, s).

実施例５０

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(2-フリル)安息香酸 (0.22g, 1.09mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.23ml, 1.64mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.26ml, 1.21mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.53g, 1.1mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1－ヘキサン:アセトン=3:2)で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.51g, 68%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.2-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.43 (1H, dd, J=1.8, 3.2Hz) 6.51-6.54 (2H, m) 7.26-7.35 (7H, m) 7.41 (1H, d, J=1.8Hz) 7.50-7.64 (6H, m) 7.73-7.77 (1H, m) 8.55 (1H, d, J=1.4Hz) 8.57 (1H, s).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.35g, 0.51mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.28g, 85%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{38}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 67.16; H, 6.40; N, 8.47

実測値: C, 67.18; H, 6.80; N, 8.29.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ : 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.14 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.84 (2H, s) 4.88 (2H, s) 6.47-6.49 (1H, m) 6.66 (1H, d, J=3.8Hz) 7.41-7.51 (5H, m) 7.57-7.74 (8H, m) 7.97-8.04 (1H,m) 8.53 (1H, d, J=8.8Hz) 8.73 (1H, d, J=5.6Hz) 8.77 (1H,s)

実施例５１

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(フェノキシメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(フェノキシメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-フェノキシメチル安息香酸 (0.24g, 1.05mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.22ml, 1.58mmol) と ジフェニルリン酸アジド (0.25ml, 1.15mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.51g, 1.05mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水

で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル=1:1－ヘキサン:アセトン=3:2)で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(フェノキシメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.44g, 59%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :1.2-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.69 (2H, s) 4.98 (2H, s) 6.53 (1H, s) 6.89-6.96 (3H, m) 7.22-7.34 (11H, m) 7.52 (2H, d, J=8.2Hz) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz) 7.72-7.76 (1H, m) 8.55 (1H, d, J=1.4Hz) 8.56 (1H, d, J=1.8Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(フェノキシメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(フェノキシメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.26g, 0.37mmol）のエタノール溶液（5ml）に ４規定塩化水素-酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(フェノキシメチル)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩(0.24g, 96%）を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{40}H_{42}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$ として

計算値: C, 65.93; H, 6.78; N, 7.69

実測値: C, 66.10; H, 6.69; N, 7.70.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ :1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.14 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.84 (2H, s) 4.89 (4H, s) 6.75 (2H, d, J=8.8Hz) 7.11-7.19 (1H, m) 7.24-7.46 (8H, m) 7.59 (2H, d, J=8.4Hz) 7.66 (2H, d, J=8.4Hz) 7.72 (2H, d, J=8.4Hz) 8.02 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.56 (1H, d, J=8.2Hz) 8.73 (1H, d, J=5.6Hz) 8.78 (1H, s)

実施例５２

4-{[[(4-ベンジルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[[(4-ベンジルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(ベンジル)安息香酸(0.27g, 1.27mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.27ml, 1.9mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.3ml, 1.4mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.50g, 1.03mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン =3:2)で精製し、4-{[[(4-ベンジルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.37g, 52%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.90 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.42 (1H, s) 7.04-7.33 (14H, m) 7.51 (2H, d, J=8.2Hz) 7.60 (2H, d, J=8.0Hz) 7.73 (1H, dd, J=1.8, 7.6Hz) 8.53 (1H, s) 8.55 (1H, s).

2) 4-{[[(4-ベンジルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[[(4-ベンジルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.27g, 0.39mmol) のエタノール溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル(10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-{[[(4-ベンジルアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.23g, 89%) を無色非結

晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ ：1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.14 (1H, br) 3.91 (2H. s) 4.26 (2H, s) 4.81 (2H, s) 4.85 (2H, s) 7.10-7.33 (9H, m) 7.41 (2H, d, J=8.4Hz) 7.59 (2H, d, J=8.4Hz) 7.64 (2H, d, J=8.4Hz) 7.72 (2H, d, J=8.4Hz) 8.00 (1H, dd, J=5.6, 8.2Hz) 8.53 (1H, d, J=8.4Hz) 8.70-8.75 (2H, m)

実施例５３

4-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.88g, 1.59mmol)を メタノール (15ml) に溶解させ、濃塩酸 (15ml) を滴下し、室温で0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (5ml) に溶解させ、無水硫酸マグネシウム (2g), シクロヘキサンカルボキサアルデヒド (0.29ml, 2.40mmol), トリエチルアミン (0.55 ml, 3.94mmol), 酢酸 (1.1ml, 19.2mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム (0.12g, 3.20mmol) を少しずつ加えた後、室温で30 分撹拌した。飽和重曹水 (30ml) と酢酸エチル (30ml) を加えた後、酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) で精製し、4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.39g, 38%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95 (1H, br) 1.15-1.72 (10H, m) 1.49 (9H, s) 3.04 (2H, br) 3.76 (3H, s) 4.49 (2H, brs) 4.56 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.29 (1H,

s) 6.80 (2H, d, J=8.8Hz) 7.15 (2H, d, J=9.0Hz) 7.26-7.35 (5H, m) 7.54 (2H, d, J=8.2Hz) 7.60 (2H, d, J=8.0Hz) 7.74 (1H, d, J=8.0Hz) 8.54 (1H, d, J=1.4Hz) 8.56 (1H, d, J=1.8Hz).

2) 4-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.38g, 0.59mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml) を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.24g, 65%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{40}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$として

計算値: C, 65.72; H, 6.93; N, 8.76

実測値: C, 65.79; H, 6.90; N, 8.86.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 0.8-1.3 (6H, m) 1.63-1.82 (5H, m) 2.71 (2H, br) 3.70 (3H, s) 4.15 (2H, s) 4.78 (4H, s) 6.84 (2H, d, J=9.2Hz) 7.36-7.38 (3H, m) 7.62-7.70 (3H, m) 8.00 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.40 (1H, s) 8.45 (1H, d, J=8.0Hz) 8.80-8.82 (2H, m)

実施例５４

4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (1.06g, 1.92mmol)を メタノール (15ml) に溶解させ、濃塩酸 (15ml) を滴下し、室温で

0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール（5ml）に溶解させ、無水硫酸マグネシウム（2g），シクロヘプタノン（2.4ml，19.2mmol），トリエチルアミン（0.7 ml，5.0mmol），酢酸（1.1ml，19.2mmol）の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（2.03g，9.6mmol）を少しずつ加えた後、室温で16時間撹拌した。飽和重曹水（30ml）と酢酸エチル（30ml）を加えた後、酢酸エチル（30ml x 3）で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:アセトン=3:2－1:1）で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.7g，56%）を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29-1.77 (12H, m) 1.47 (9H, s) 3.75 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, brm) 4.38 (2H, brs) 4.56 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.31 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=8.8Hz) 7.15 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.35 (5H, m) 7.53 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz) 7.74 (1H, d, J=8.0Hz) 8.54-8.57 (2H, m).

2) 4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.7g，1.08mmol）のメタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩（0.56g，83%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{40}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$として

計算値: C, 65.72; H, 6.93; N, 8.76

実測値: C, 65.55; H, 6.85; N, 8.88.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ (ppm) : 1.3-1.73 (10H, m) 2.13 (2H, m) 3.16 (1H, m)

3.70 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.77 (4H, s) 6.84 (2H, d, J=9.2Hz) 7.36-7.43 (3H, m) 7.61-7.71 (3H, m) 7.99 (1H, dd, J=6.0, 7.8Hz) 8.43 (1H, d, J=8.2Hz) 8.79 (2H, m) 9.34 (2H, brs)

実施例５５

4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-フェニル安息香酸 (0.40g, 2.0mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.42ml, 3.0mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.48ml, 2.2mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.40g, 1.43mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン =3:2)で精製した後、不溶物をセライトでろ過し、ヘキサン-酢酸エチル=1:1 の混液で洗浄した。4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.87g, 88%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (12H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.38 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.56 (1H, s) 7.26-7.55 (16H, m) 7.62 (2H, d, J=8.0Hz) 7.73-7.78 (1H, m) 8.55 (1H, d, J=1.4Hz) 8.58 (1H, s).

2) 4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチ

ル]-1,1'-ビフェニル（0.68g, 0.98mmol）のエタノール溶液（5ml）に４規定塩化水素-酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して非結晶性粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して、4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.60g, 92%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{40}H_{42}N_4O_1 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 70.06; H, 6.76; N, 8.17

実測値: C, 70.19; H, 6.94; N, 8.07.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.2-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.13 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.81 (2H, s) 4.83 (2H, d, J=8.8Hz) 7.27-7.47 (5H, m) 7.55-7.71 (11H, m) 7.96 (1H, dd, J=5.4, 8.0Hz) 8.41 (1H, d, J=8.0Hz) 8.78 (1H, s) 8.81 (1H, s) 9.07 (1H, s) 9.34 (2H, s).

実施例５６

4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-フェノキシ安息香酸（0.49g, 2.29mmol）のアセトニトリル溶液（10ml）にトリエチルアミン（0.48ml, 3.44mmol）とジフェニルリン酸アジド（0.55ml, 2.55mmol）を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル（0.67g, 1.64mmol）を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル=1:1－ヘキサン:アセトン=3:2)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]

メチル}-1,1'-ビフェニル (0.91g, 78%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.2-2.0 (12H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.49 (1H, s) 6.90-7.08 (4H, m) 7.20-7.35 (10H, m) 7.57 (2H, d, J=8.4Hz) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz) 7.71-7.77 (1H, m) 8.54 (1H, d, J=1.4Hz) 8.56 (1H, d, J=1.4Hz).

2) 4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.73g, 1.03mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮後、エタノール-ジエチルエーテル で固体を析出させ、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.63g, 90%) を無色固体として得た。

融点 157-166℃

元素分析値 $C_{40}H_{42}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 68.46; H, 6.61; N, 7.98

実測値: C, 68.31; H, 6.56; N, 7.80.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.2-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.12 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.80 (4H, s) 6.91-6.97 (4H, m) 7.97 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.42 (1H, d, J=8.0Hz) 8.79 (1H, s) 8.81 (1H, s) 9.03 (1H, s) 9.39 (2H, br)

実施例５７

4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4- ネオペンチロキシ安息香酸(0.37g, 1.78mmol) の アセトニトリル懸濁液

(10ml) にトリエチルアミン (0.38ml, 2.72mmol) と ジフェニルリン酸アジド (0.42ml, 1.96mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.63g, 1.27mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1ーヘキサン:アセトン=5:2)で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.31g, 35%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.00 (9H, s) 1.2-1.8 (12H, m) 3.53 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.27 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=8.8Hz) 7.13 (2H, d, J=8.8Hz) 7.29-7.35 (4H, m) 7.53 (2H, d, J=8.2Hz) 7.61 (2H, d, J=8.4Hz) 7.75 (1H, d, J=8.2Hz) 8.54-8.57 (2H, m).

2) 4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.30g, 0.43mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じた非結晶性粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘプチルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(ネオペンチロキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.27g, 93%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ : 1.02 (9H, s) 1.4-2.0 (10H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.2-3.4 (1H, br) 3.58 (2H, s) 4.26 (2H, s) 4.82 (2H, s) 4.84 (2H, s) 6.85 (2H, d, J=7.4Hz) 7.25 (2H, d, J=9.2Hz) 7.43 (2H, d, J=8.0Hz) 7.59 (2H, d, J=8.0Hz) 7.66 (2H, d, J=8.0Hz) 7.73 (2H, d, J=8.2Hz) 8.01 (1H, dd, J=5.8,

8.0Hz) 8.54 (1H, d, J=8.0Hz) 8.72 (1H, s) 8.75 (1H, s)

実施例５８

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(1-ナフチルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((1-ナフチルアミノ)カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル} -1,1'-ビフェニル

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4' -[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.72g, 1.78mmol) のジクロロメタン (15ml)溶液に 1-ナフチルイソシアネート (0.28ml, 1.95mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5:2 to 1:1) で精製して 4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((1-ナフチルアミノ)カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル} -1,1'-ビフェニル (0.88g, 86%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.48 (9H, s) 4.37 (2H, d, J=6.0Hz) 4.69 (2H, s) 4.83 (2H, s) 4.8-5.0 (2H, s) 6.72 (1H, s) 6.91 (1H, d, J=8.8Hz) 7.13-7.86 (16H, m) 8.60 (1H, d, J=3.4Hz) 8.66 (1H, s).

2) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(1-ナフチルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4'-[((1-ナフチルアミノ)カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル} -1,1'-ビフェニル (0.87g, 1.52mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロヘキサノン (1.6ml, 15.2mmol), トリエチルアミン (0.64ml, 4.56mmol), 酢酸 (0.87ml, 15.2mmol) の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.61g, 7.60mmol) を少しずつ加えた後、室温で 2 時間撹拌した。飽和重曹水 (25ml) と酢酸エチル (20ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.7g, 7.79mmol) を加え、室温で 1.5時間撹拌した。反応終了

後、酢酸エチル（30ml x 3）で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:アセトン=3:1－2:1）で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(1-ナフチルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.72g, 72%）を非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.0-1.80 (10H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.42 (2H, s) 4.69 (2H, s) 4.83 (2H, s) 6.74 (1H, s) 6.91 (1H, d, J=8.8Hz) 7.12-7.86 (16H, m) 8.60 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz) 8.66 (1H, d, J=2.2Hz).

3) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(1-ナフチルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(1-ナフチルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.71g, 1.08mmol)のメタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で30分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(1-ナフチルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩（0.62g, 91%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5Et_2O$ として

計算値: C, 69.53; H, 6.88; N, 8.32

実測値: C, 69.55; H, 7.12; N, 8.60.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.98 (1H, s) 4.18 (2H, s) 4.88 (2H, s) 4.90 (2H, s) 7.42-7.51 (5H, m) 7.69-7.78 (10H, m) 7.89-7.93 (1H, m) 8.06 (1H, dd, J=5.4, 7.6Hz) 8.54 (1H, d, J=8.4Hz) 8.84 (1H, d, J=6.0Hz) 8.88 (1H, s) 8.95 (1H, s) 9.43 (2H, br)

実施例５９

N-[(4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]シクロヘサンカルボキサミド･塩酸塩

4-(アミノメチル)-4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.4g, 0.74mmol)と酢酸エチル(30ml)、飽和重曹水(30ml)の混合液にシクロヘキサンカルボニルクロリド(0.12ml, 0.89mmol)を加えて1時間撹拌した。酢酸エチル層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1-1:1)で精製して、N-[(4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]シクロヘサンカルボキサミド(0.39g, 91%)を油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.15-2.00(11H,m), 4.46(2H,d,J=5.8Hz), 4.62(2H,s), 4.73(2H,s), 5.80-5.95(1H,m,NH), 7.02(1H,s), 7.25-7.70(11H,m), 7.70-7.82(1H,m), 8.11(2H,d,J=9.2Hz), 8.55-8.65(2H,m).

本油状物N-[(4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]シクロヘサンカルボキサミド(0.39g)をエタノール(10ml)に溶解し、濃塩酸(2ml)を加えて振り混ぜた。溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルを加えて粉末として、N-[(4'-{[[(4-ニトロアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]シクロヘサンカルボキサミド・塩酸塩(0.39g, 93%)を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}N_5O_4 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C, 65.53; H, 5.98; N, 11.24

実測値: C, 65.43; H, 6.19; N, 10.93.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 0.90-1.85(10H,m), 2.08-2.28(1H,m), 4.28(2H,d,J=5.8Hz), 4.80(2H,s), 4.83(2H,s), 7.30(2H,d,J=8.6Hz), 7.36(2H,d,J=8.6Hz), 7.53-7.70(4H,m), 7.95(1H,dd,J=8.0,5.8Hz), 8.18(2H,d,J=9.6Hz), 8.23-8.35(1H,m), 8.40(1H,d,J=8.0Hz), 7.83-8.85(2H,m), 9.61(1H,s).

実施例６０

N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド

4-(アミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(500mg, 0.89mmol)

のアセトニトリル（3ml)溶液に 塩化ベンゾイル（0.16ml, 1.07mmol）とトリエチルアミン（0.62ml, 4.45mmol）を順に 0℃で加えていった。反応混合物を室温に上昇させ、3 日間撹拌した。酢酸エチル(100ml）で希釈し、飽和重曹水（30 ml）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム : メタノール =40 : 1）で精製した。N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド（428mg, 90%）を無色固体として得た。

融点 152-153℃

元素分析値 $C_{35}H_{29}N_4O_2F_3 \cdot H_2O$ として

計算値: C, 68.62; H, 5.10; N, 9.15

実測値: C, 68.63; H, 4.98; N, 9.08.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.59 (2H, s) 4.69 (2H, s) 4.72 (2H, s) 6.40-6.50 (1H, br) 6.55 (1H, s) 7.32-7.64 (17H, m) 7.79-7.84 (2H, m) 8.60 (2H, m).

実施例６１

N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)シクロヘキサンカルボキサミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(tert-ブトキカルボニルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル（4.23g, 10.5mmol）のアセトニトリル（50ml)溶液に 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート（1.7ml, 11.8mmol）を加えて室温で30分撹拌した。反応液を濃縮後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製して4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（5.85g, 94%）を無色結晶として得た。

融点 149-153℃

元素分析値 $C_{33}H_{33}N_4O_3F_3$として

計算値: C, 67.11; H, 5.63; N, 9.49

実測値: C, 66.89; H, 5.67; N, 9.45.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s) 4.35 (2H, d, J=6.0Hz) 4.59 (2H, s) 4.72 (2H, s) 4.90 (2H, s) 6.56 (1H, s) 7.29-7.39 (7H, m) 7.47-7.63 (6H, m) 7.75 (1H, d, J=7.6Hz) 8.58-8.60 (2H, m)

2) N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)シクロヘキサンカルボキサミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.6g, 1.02mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩のアセトニトリル (50ml)懸濁液にトリエチルアミン (0.72ml, 5.1mmol)、4-シクロヘキシルカルボニルクロライド (0.16ml, 0.74mmol) を加えて、室温で 3 時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル (50ml x 3) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)シクロヘキサンカルボキサミド (0.43g, 70%) を無色結晶として得た。

融点 190-193℃

元素分析値 $C_{35}H_{35}F_3N_4O_2 \cdot 1/4AcOEt$として

計算値: C, 69.44; H, 5.99; N, 9.00

実測値: C, 69.53; H, 5.95; N, 9.29.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) :1.22-1.91 (10H,m) 2.11-2.23 (1H, m) 4.45 (2H, d, J=5.8Hz) 4.64 (2H, s) 4.66 (2H, s) 6.66 (1H, br) 7.27-7.71 (12H, m) 8.14 (1H, s) 8.53-8.55 (2H, m).

実施例６２

N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}

アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.72g, 1.22mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩のアセトニトリル (10ml)懸濁液にトリエチルアミン (0.85ml, 6.1mmol)、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド (0.36g, 1.48mmol) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル (50ml x 3) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.76g, 78%) を無色結晶として得た。

融点 : 196-198℃

元素分析値 $C_{35}H_{28}N_4O_3SF_6 \cdot H_2O$として

計算値: C, 58.65; H, 4.22; N, 7.82

実測値: C, 58.87; H, 4.21; N, 7.78.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 4.16 (2H, d, J=5.8Hz) 4.64, 4.66 (4H, each s) 7.26-7.80 (17H, m) 7.95 (2H, d, J=8.0Hz) 8.10 (1H, s) 8.53-8.54 (2H, m).

実施例６３

N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.72g, 1.22mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩のアセトニトリル (10ml)懸濁液にトリエチルアミン

(0.85ml, 6.1mmol)、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド (0.22ml, 1.48mmol) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル (50ml x 3) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : アセトン=3:2 ー 1:1)で精製し、N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.77g, 95%) を無色結晶として得た。

融点 180-187℃

元素分析値 $C_{36}H_{28}F_6N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$として

計算値: C, 64.38; H, 4.35; N, 8.34

実測値: C, 64.34; H, 4.08; N, 8.40.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 4.58 (2H, s) 4.67, 4.69 (4H, each s) 6.69 (2H, s) 7.26-7.75 (16H, m) 7.91 (2H, d, J=8.0Hz) 8.55-8.57 (2H, m).

実施例６４

4-ニトロ-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.7g, 1.19mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩のアセトニトリル (10ml)懸濁液にトリエチルアミン (0.83ml, 5.95mmol)、4-ニトロベンゾイルクロライド (0.33g, 1.79mmol) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル (50ml x 3) で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : アセトン=4:3 ー 1:1)で精製し、4-ニトロ-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド (0.67g, 88%) を無色結晶として得た。

融点180-182℃

元素分析値 $C_{35}H_{28}F_3N_5O_4$として

計算値: C, 65.72; H, 4.41; N, 10.95

実測値: C, 65.41; H, 4.51; N, 10.76.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 4.62 (2H, s) 4.65 (2H, s) 4.67 (2H, s) 7.25-7.71 (14H, m) 8.01 (1H, s) 8.18 (2H, d, J=9.2Hz) 8.24 (2H, d, J=9.2Hz) 8.39-8.43 (1H, m) 8.52-8.54 (2H, m)

実施例６５

4-フルオロ-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.7g, 1.19mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩のアセトニトリル (10ml)懸濁液にトリエチルアミン (0.83ml, 5.95mmol)、4-フルオロベンゾイルクロライド (0.28ml, 1.79mmol) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル (50ml x 3) で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : アセトン=4:3 － 1:1)で精製し、4-フルオロ-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド (0.61g, 84%) を無色結晶として得た。

融点177-180℃

元素分析値 $C_{35}H_{28}N_4O_2F_4\cdot 1/4EtOAc$として

計算値: C, 68.12; H, 4.65; N, 9.08

実測値: C, 68.26; H, 4.80; N, 8.96.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.58 (2H, s) 4.66 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.56 (1H, s) 6.70 (1H, s) 7.05-7.61 (14H, m) 7.71-7.84 (4H, m) 8.55 (2H, s)

実施例６６

4-メトキシ-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]

カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.7g, 1.19mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩のアセトニトリル (10ml)懸濁液にトリエチルアミン (1.7ml, 11.9mmol)、4-メトキシベンゾイルクロライド (0.41ml, 2.38mmol) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル (50ml x 3) で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : アセトン=4:3 － 1:1)で精製し、4-メトキシ-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド (0.68g, 91%) を無色結晶として得た。

融点 175-179℃

元素分析値 $C_{36}H_{31}F_3N_4O_3 \cdot 1/3H_2O$として

計算値: C, 68.56; H, 5.06; N, 8.88

実測値: C, 68.70; H, 5.20; N, 8.65.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 3.83 (3H, s) 4.58 (2H, s) 4.64 (2H, d, J=6.0Hz) 4.69 (2H, s) 6.53 (1H, s) 6.82 (1H, s) 6.90 (2H, d, J=9.2Hz) 7.26-7.74 (16H, m) 7.71-7.78 (3H, m) 8.56 (1H, br)

実施例６７

4-メチル-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.7g, 1.19mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩のアセトニトリル (10ml)懸濁液にトリエチルアミン (1.7ml, 11.9mmol)、4-メチルベンゾイルクロライド (0.32ml, 2.38mmol) を加えて、室

温で 1.5 時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル（50ml x 3）で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : アセトン=4:3 － 1:1)で精製し、4-メチル-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド（0.63g, 87%）を無色結晶として得た。

融点 : 168-171℃

元素分析値 $C_{36}H_{31}F_3N_4O_2 \cdot 1/3H_2O$として

計算値: C, 70.35; H, 5.19; N, 9.12

実測値: C, 70.43; H, 5.36; N, 8.99.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.39 (3H, s) 4.59 (2H, s) 4.68 (2H, d, J=6.0Hz) 4.71 (2H, s) 6.45 (1H, s) 6.61 (1H, s) 7.26-7.76 (15H, m) 8.58 (1H, m)

実施例６８

4-シアノ-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.72g, 1.22mmol)を メタノール（10ml）に溶解させ、濃塩酸（10ml）を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をアセトニトリルに懸濁させ、p-シアノ安息香酸（270mg, 1.84mmol), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド･塩酸塩(351mg, 1.83mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物（281mg, 1.83mmol), トリエチルアミン（0.43ml, 3.1mmol）を室温で加えて3.5 時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン : アセトン=1:1）で精製した。無色結晶を得た。これを再結晶（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、4-シアノ-N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ベンズアミド（0.66g, 89%）を無色結晶として得た。

融点 191-194℃

元素分析値 $C_{36}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 1/4H_2O$として

計算値: C, 69.28; H, 4.60; N, 11.22

実測値: C, 69.46; H, 4.71; N, 11.09.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 4.60 (2H, s) 4.68 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.56 (1H, s) 7.29-7.63 (13H, m) 7.74 (2H, d, J=8.4Hz) 7.71-7.80 (1H, m) 7.90 (2H, d, J=8.4Hz) 8.58 (2H, d, J=4.6Hz)

実施例６９

N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ヘキサンアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.7g, 1.19mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩のアセトニトリル (10ml)懸濁液にトリエチルアミン (1.7ml, 11.9mmol)、ヘキサノイルクロライド (0.33ml, 2.38mmol) を加えて、室温で 30 分撹拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル (50ml x 3) で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : アセトン=3:2 － 1:1)で精製し、N-({4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)ヘキサンアミド (0.45g, 65%) を無色結晶として得た。

融点 165-168℃

元素分析値 $C_{34}H_{35}F_3N_4O_2$として

計算値: C, 69.37; H, 5.99; N, 9.52

実測値: C, 69.13; H, 5.87; N, 9.48.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.89 (3H, br) 1.2-1.4 (6H, m) 2.23 (2H, t, J=9.6Hz) 4.49 (2H, d, J=5.4Hz) 4.59 (2H, s) 4.71 (2H, s) 5.78 (1H, brd) 6.60 (1H, s) 7.36-7.62 (9H, m) 7.73-7.76 (1H, m) 8.59 (2H, s)

実施例７０

4-[(ベンジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

１) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(ベンジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-ベンジルアミノメチル-1,1'-ビフェニル(0.7g,1.44mmol)のトルエン(10ml)溶液に、4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.21ml, 1.44mmol)を加えて、室温で30分間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(ベンジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.96g, 99%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.88(19H,m), 3.90-4.20(1H,m), 4.41(2H,s), 4.65(2H,s), 4.67 (2H,s), 6.52(1H,s), 7.20-7.70(17H,m).

2) 4-[(ベンジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(ベンジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.81g, 1.21mmol)を4規定 塩化水素/酢酸エチル(15ml)に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧留去し、析出した結晶をジエチルエーテルを加えて濾取して、4-[(ベンジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩(0.69g, 94%)を得た。

融点>240℃(分解).

元素分析値 $C_{35}H_{36}F_3N_3O \cdot HCl$として、

計算値: C, 69.13; H, 6.13; N, 6.91

実測値: C, 68.81; H, 5.90; N, 6.75.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.10-1.90(8H,m), 2.10-2.25(2H,m), 2.90-3.10(1H,m),

4.20(2H, brs), 4.63(4H,s), 7.20-7.45(7H,m), 7.55-7.80(10H,m),
8.99(2H,brs,NH_2^+), 9.09(1H, s,NH).

実施例７１

4-({ベンジル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

１) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-(ベンジル{[4-(メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-ベンジルアミノメチル-1,1'-ビフェニル (0.7g,1.44mmol)のトルエン(10ml)溶液に、4-メトキシフェニルイソシアネート (0.19ml, 1.44mmol)を加えて、室温で30分間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-(ベンジル{[4-(メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル(0.91g, 99%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.85(19H,m), 3.75(3H,s), 3.90-4.20(1H,m),
4.41(2H,s), 4.63 (2H,s), 6.23(1H,s), 6.79(2H,d,J=8.8Hz),
7.13(2H,d,J=8.8Hz), 7.25-7.48(9H,m), 7.48-7.67(4H,m).

２) 4-({ベンジル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-(ベンジル{[4-(メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.76g, 1.20mmol)を4規定 塩化水素/酢酸エチル(15ml)に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧留去し、析出した結晶をジエチルエーテルを加えて濾取して、4-({ベンジル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩(0.63g, 92%)を得た。

融点196-198℃.

元素分析値 $C_{35}H_{39}N_3O_2$・HClとして、

計算値: C, 73.73; H, 7.07; N, 7.37

実測値: C, 73.73; H, 7.18; N, 7.27.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.10-1.90(8H,m), 2.00-2.25(2H,m), 2.90-3.10(1H,m), 3.71(3H,s), 4.19(2H,brs), 4.58(4H,s), 6.83(2H,d,J=9.2Hz), 7.20-7.50(8H,m), 7.60-7.80(7H,m), 8.52(1H,s,NH), 9.09(2H,brs,NH_2^+).

実施例72

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.40g, 0.824mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) に室温で、p-メトキシフェニルイソシアネート (0.13ml, 0.91mmol) を加えた。室温で３０分撹拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=3:1) で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.52g, 94%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s), 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.48 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.95 (1H, d, J=7.4Hz) 7.26-7.66 (14H, m) 8.62-8.73 (1H, m) 10.45 (1H, s)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.51g, 0.76mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml) を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

(0.44g, 90%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 61.54; H, 5.92; N, 8.44

実測値: C, 61.50; H, 5.91; N, 8.47.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.93 (2H, s) 4.97 (2H, s) 7.41 (2H, d, J=8.0Hz) 7.58-7.87 (13H,m) 8.37-8.45 (1H,m) 8.79 (1H, d, J=5.2Hz) 9.47 (2H, br) 9.58 (1H,s)

実施例７３

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.34g, 0.70mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) に室温で、p-メトキシフェニルイソシアネート (0.11ml, 0.77mmol) を加えた。室温で３０分撹拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=2:1 － 1:1) で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.44g, 99%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.41 (9H, s) 3.79 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.48 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.87 (2H, d, J=9.2Hz) 6.97 (1H, d, J=7.6Hz) 7.21-7.64 (12H, m) 8.58-8.62 (1H, m) 9.42 (1H, s)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニ

ル（0.43g, 0.677mmol）のエタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、エーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩（0.32g, 78%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 65.27; H, 6.77; N, 8.96

実測値: C, 65.24; H, 6.99; N, 8.79.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.70 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.84 (2H, s) 4.87 (2H, s) 6.84 (4H, d, J=9.2Hz) 7.39 (2H, d, J=8.8Hz) 7.61-7.72 (7H, m) 7.79 (2H, m) 8.33-8.40 (1H, m) 8.76 (1H, d, J=4.8Hz) 8.91 (1H, s) 9.39 (2H, s)

実施例７４

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((4-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((4-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(4-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル（0.40g, 0.82mmol）のアセトニトリル溶液（10ml）に室温で、p-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート（0.13ml, 0.91mmol）を加えた。室温で３０分撹拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン : アセトン= 5:2）で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((4-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.26g, 47%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.62 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.57 (1H, s) 7.26-7.39 (8H, m) 7.48-7.55 (4H, m) 7.64 (2H, d, J=8.0Hz) 8.61 (2H, d, J=6.0Hz)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((4-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((4-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.25g, 0.37mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml) を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((4-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.20g, 84%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 61.54; H, 5.92; N, 8.44

実測値: C, 61.72; H, 6.19; N, 8.23.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.86 (2H, s) 4.93 (2H, s) 7.40 (2H, d, J=8.4Hz) 7.58-7.89 (13H, m) 8.83 (2H, d, J=6.6Hz) 9.42 (2H, br) 9.46 (1H, s)

実施例７５

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(4-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.61g, 1.26mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) に室温で、p-メトキシフェニルイソシアネート (0.18ml, 1.39mmol) を加えた。室温で３０分撹拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=3:1 － 5:2 － 1:1) で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニ

ル（0.39g, 49%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.76 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.24 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=8.8Hz) 7.17 (2H, d, J=9.2Hz) 7.26-7.36 (10H, m) 7.52 (2H, d, J=8.6Hz) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz) 8.60 (2H, d, J=6.0Hz)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.38g, 0.60mmol）のエタノール（10ml)溶液に濃塩酸（10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩（0.31g, 85%）を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 65.25; H, 6.77; N, 8.96

実測値: C, 65.32; H, 7.14; N, 9.02.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 3.70 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.80 (2H, s) 4.89 (2H, s) 6.83 (2H, d, J=9.2Hz) 7.37-7.43 (4H, m) 7.66-7.71 (7H, m) 7.81 (2H, d, J=6.2Hz) 8.83 (1H, s) 8.86 (2H, s) 9.49 (2H, s)

実施例７６

4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(4-ピリジ

ルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.83g, 1.7mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) に室温で、p-クロロフェニルイソシアネート (0.24ml, 1.84mmol) を加えた。室温で３０分撹拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 3:1 － 2:1) で精製し、4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.59g, 54%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.47 (1H, s) 7.20-7.35 (10H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.62 (2H, d, J=8.0Hz) 8.59 (2H, d, J=6.2Hz)

2) 4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.58g, 0.91mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](4-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.48g, 86%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{35}N_4OCl \cdot 2HCl \cdot 2/3H_2O \cdot 1/3Et_2O$として

計算値: C, 63.56; H, 6.47; N, 8.64

実測値: C, 63.27; H, 6.69; N, 8.90.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.70 (1H, s) 3.90 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.65 (2H, s) 7.01-7.15 (8H, m) 7.32-7.46 (5H, m) 7.62 (1H, d, J=1.0Hz) 8.56 (1H,s) 8.60 (1H,s) 8.94 (1H,s) 9.18 (2H,s)

実施例７７

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-2-ピリジンアミン (0.51g, 1.08mmol) のアセトニトリル-塩化メチレン (10ml-10ml)溶液に 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.17ml, 1.19mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。さらに4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.17ml, 1.19mmol) とトリエチルアミン (0.45ml, 3.24mmol) を加えて終夜還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 to 2:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.20g, 28%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.37 (9H, s) 3.8-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 5.31 (2H, s) 6.66 (2H, d, J=8.4Hz) 6.95-7.05 (2H, m) 7.25-7.39 (6H, m) 7.47-7.67 (4H, m) 7.75 (2H, d, J=8.8Hz) 8.36-8.40 (1H, m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.20g, 0.304mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.16g, 83%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{33}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 61.88; H, 5.66; N, 8.75

実測値: C, 61.78; H, 5.81; N, 8.69.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.94 (1H, br) 4.15 (2H, s) 5.31 (2H, s) 7.10 (2H, d, J=8.4Hz) 7.19 (1H, dd, J=5.0, 6.8Hz) 7.41 (2H, d, J=8.2Hz) 7.57 (2H, d, J=8.0Hz) 7.63-7.69 (6H, m) 7.83 (2H, d, J=8.6Hz) 8.50 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz) 9.38 (2H, br) 12.18 (1H, s)

実施例７８

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-2-ピリジンアミン (0.58g, 1.23mmol) のアセトニトリル-塩化メチレン (10ml-10ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.18ml, 1.39mmol)とトリエチルアミン (0.45ml, 3.24mmol) を加えて終夜還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 - 3:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.11g, 14%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 3.78 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 5.30 (2H, s) 6.84-6.97 (4H, m) 7.27 (2H, d, J=8.0Hz) 7.34 (2H, d, J=8.0Hz) 7.46-7.61 (8H, m) 8.32 (1H, dd, J=4.8Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.11g, 0.177mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状に

し、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.08g, 76%)を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{36}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$ として

計算値: C, 66.27; H, 6.49; N, 9.37

実測値: C, 66.16; H, 6.76; N, 9.67.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, br) 3.73 (3H, s) 4.09 (2H, s) 5.29 (2H, s) 6.90 (2H, d, J=8.8Hz) 7.09-7.21 (2H, m) 7.38 (2H, d, J=8.0Hz) 7.50 (2H, d, J=9.2Hz) 7.63-7.68 (6H, m) 7.76-7.85 (1H, m) 8.44-8.46 (1H, m) 9.24 (2H, br) 11.92 (1H, s)

実施例７９

4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-2-ピリジンアミン (0.51g, 1.08mmol) のトルエン溶液 (10ml) にトリエチルアミン (1.5ml, 10.8mmol), p-クロロフェニルイソシアネート (0.34g, 2.16mmol) を室温で加え、4 時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 － 3:1) で精製し、4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.63g, 93%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.37 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.38 (2H, s) 5.30 (2H, s) 6.95 (1H, d, J=8.8Hz) 6.99-7.02 (1H,. m) 7.25-7.36 (7H, m) 7.47-7.66 (6H, m) 8.35 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz).

2) 4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-4'-[(シ

クロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.49g, 0.78mmol)のエタノール溶液(10ml)に4規定塩化水素ー酢酸エチル(10ml)を滴下し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をエタノール-ジエチルエーテルで固体を析出させ、これをろ取し、減圧下乾燥した。4-{[[(4-クロロアニリノ)カルボニル](2-ピリジル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩(0.40g, 91%)を無色固体として得た。

融点 : 136-146℃

元素分析値 $C_{32}H_{34}ClN_2O \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 65.30; H, 6.34; N, 9.52

実測値: C, 65.12; H, 6.13; N, 9.20.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.16 (2H, s) 5.29 (2H, s) 7.15 (1H, dd, J=5.6, 7.4Hz) 7.22 (1H, d, J=8.4Hz) 7.35-7.41 (4H, m) 7.63-7.73 (8H, m) 7.77-7.86 (1H, m) 8.47 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz) 9.27 (2H, br)

実施例８０

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(2-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(2-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-メチル-3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.16g, 0.32mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液に4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート(0.051ml, 0.36mmol)を加えて室温で１０分間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : アセトン=5:2 ー

1:1)で精製して4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(2-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.20g, 91%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 2.52 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.60 (2H, s) 4.68 (2H, s)6.63 (1H, s) 7.17 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz) 7.26-7.40 (7H, m) 7.50-7.64 (6H, m) 8.44-8.47 (1H, m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(2-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(2-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.18g, 0.26mmol) のエタノール溶液 (5ml) に濃塩酸 (5ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、生じた非結晶性粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(2-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.11g, 64%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{37}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 61.22: H, 6.17: N, 8.16

実測値: C, 61.46: H, 6.41: N, 8.07.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.74 (3H, s) 2.96 (1H, s) 4.17 (2H, s) 4.82 (4H, s) 7.42 (2H, d, J=7.6Hz) 7.44-7.87 (10H, m) 8.21 (1H, d, J=7.8Hz) 8.64 (1H, d, J=5.0Hz) 9.38 (3H, br)

実施例８１

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(6-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-

[([(6-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-メチル-3-ピリジルメチル)アミノメチル] (0.52g, 1.04mmol) のトルエン (10ml)溶液に 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.17ml, 1.15mmol)を加えて室温で１０分間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=3:1 － 2:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(6-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.75g, 100%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 2.56 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.66 (2H, s)6.64 (1H, s) 7.17 (1H, d, J=8.0Hz) 7.26-7.38 (6H, m) 7.46-7.54 (4H, m) 7.60-7.65 (3H, m) 8.43 (1H, d, J=2.2Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(6-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(6-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.57g, 0.83mmol) のエタノール溶液 (4ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル(6ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をエタノール-ジエチルエーテルで固体を析出させ、これをろ取し、減圧下乾燥し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[([(6-メチル-3-ピリジル)メチル]{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩 (0.52g, 95%) を無色固体として得た。

融点 : 160-166℃

元素分析値 $C_{35}H_{37}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$ として、

計算値: C, 62.45; H, 6.06; N, 8.32

実測値: C, 62.71; H, 6.41; N, 8.27.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.71 (3H, s) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.78 (2H, s) 4.84 (2H, s) 7.38 (2H, d, J=8.0Hz) 7.58-7.86 (10H,m) 8.35 (1H, d, J=8.4Hz) 8.67 (1H,s) 9.42 (3H,s)

実施例８２

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル][(6-メチル-3-ピリジル)メチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル][(6-メチル-3-ピリジル)メチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-メチル-3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.52g, 1.04mmol) のトルエン (10ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.15ml, 1.16mmol) を加えて室温で１０分間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=5:2 — 3:2)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル][(6-メチル-3-ピリジル)メチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.68g, 100%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 2.55 (3H, s) 3.75 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.54 (2H, s) 4.63 (2H, s)6.33 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=9.2Hz) 7.15 (3H, d, J=9.2Hz) 7.26-7.34 (4H, m) 7.52 (2H, d, J=8.2Hz) 7.58-7.65 (3H, m) 8.42 (1H, d, J=2.2Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル][(6-メチル-3-ピリジル)メチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル][(6-メチル-3-ピリジル)メチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル(0.54g, 0.83mmol) のエタノール溶液 (10ml) に 濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をエタノール-ジエチルエーテルで固体を析出させ、これをろ取し、減圧下乾燥した。

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニ

ル][(6-メチル-3-ピリジル)メチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.46g, 89%) を無色固体として得た。

融点 : 160-168℃

元素分析値 $C_{35}H_{40}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O \cdot Et_2O$ として

計算値: C, 66.56: H, 7.25: N, 8.39

実測値: C, 66.88: H, 7.47: N, 8.46.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.52 (3H, s) 2.96 (1H, br) 3.70 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.72 (2H, s) 4.77 (2H, s) 6.83 (2H, d, J=8.8Hz) 7.35-7.44 (4H, m) 7.66-7.71 (6H, m) 7.84 (1H, d, J=8.4Hz) 8.32 (1H, dd, J=1.4, 8.0Hz) 8.62 (1H, d, J=1.4Hz) 8.79 (1H, s) 9.42 (2H, s)

実施例８３

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[({[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[({[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-アニリノメチル-1,1'-ビフェニル (0.41g, 0.87mmol) のアセトニトリル (5ml)溶液にトリエチルアミン (0.25ml, 2.2mmol), 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.19ml, 1.3mmol) を加えて１８時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 ― 4:1) で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[({[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.30g, 52%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.9-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 4.96 (2H, s) 6.36 (1H, s) 6.67 (1H, d, J=8.4Hz) 7.17-7.54 (16H, m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[({[4-(トリフルオロメチル)アニリ

ノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[({[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.27g, 0.41mmol) の４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml)溶液を、室温で 30分撹拌後、減圧濃縮した。淡黄色固体をグラスフィルターで集め、ジエチルエーテルでよく洗浄し、減圧乾燥して 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[({[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩(0.21g, 86%) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{34}N_3OF_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$として

計算値: C, 65.75; H, 6.17; N, 6.77

実測値: C, 65.96; H, 5.91; N, 6.95.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.16 (2H, s) 5.00 (2H, s) 6.76 (1H, d, J=8.4Hz) 7.24-7.43 (6H, m) 7.55-7.69 (9H, m) 8.68 (1H, s) 9.27 (2H, br)

実施例８４

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル 4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-アニリノメチル-1,1'-ビフェニル (0.62g, 1.32mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5ml)溶液に トリエチルアミン (0.55ml, 3.9mmol), 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.34ml, 2.6mmol) を加えて80℃で終夜撹拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し、１規定の塩酸、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=4:1 － 3:1 － 5:2) で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.59g, 72%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.76 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 4.95 (2H, s) 6.07 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=9.0Hz) 7.18-7.46 (13H, m) 7.50 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.58g, 0.94mmol) の４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml)溶液を、室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。生じた無色非結晶性粉末をグラスフィルターで集め、ジエチルエーテルでよく洗浄し、減圧乾燥して 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・塩酸塩 (0.46g, 88%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{37}N_3O_2F_3$・HCl・0.25H_2Oとして

計算値: C, 72.84; H, 6.92; N, 7.50

実測値: C, 72.87; H, 6.89; N, 7.44.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.69 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.97 (2H, s) 6.81 (2H, d, J=8.8Hz) 7.18-7.41 (5H, m) 7.62-7.69 (9H, m) 8.04 (1H, s) 9.28 (2H, s)

実施例８５

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(4-メトキシ{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(4-メトキシ{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル]アミノ}メチル}-4'-{[(4-メトキシアニリノ)メチル)-1,1'-ビフェニル (0.31g, 0.62mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml)溶液に 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.18ml, 1.26mmol) トリエチルアミン (0.26ml, 1.86mmol) を加えて50-60℃で３０分撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、１規定の塩酸、飽和重曹水で洗

浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1）で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(4-メトキシ{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.35g, 82%) を無色油状物して得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.82 (3H, s) 3.96 (1H, s) 4.40 (2H, s) 4.91 (2H, s) 6.37 (1H, s) 6.67 (2H, d, J=8.6Hz) 6.91 (2H, d, J=1.2Hz) 7.08 (2H, d, J=8.8Hz) 7.25-7.56 (9H, m) 7.78 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(4-メトキシ{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(4-メトキシ{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (11e) (0.35g, 0.51mmol) のエタノール溶液 (10ml) に濃塩酸 (5ml) を滴下し、60℃で３０分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残さをエタノールに溶解させ、ジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。これをろ取し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(4-メトキシ{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アニリノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩 (0.16g, 50%) を無色固体として得た。

融点：212-219℃ (分解)

元素分析値 $C_{35}H_{36}N_3O_2F_3 \cdot HCl \cdot 1/3H_2O$ として

計算値: C, 66.71; H, 6.02; N, 6.67

実測値: C, 66.89; H, 5.93; N, 6.55.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H,m) 2.0-2.2 (2H,m) 2.97 (1H, br) 3.74 (3H,s) 4.16 (2H,s) 4.92 (2H,s) 6.94 (2H,d, J=9.2Hz) 7.19 (2H,d, J=8.8Hz) 7.36 (2H, d, J=8.0Hz) 7.54-7.74 (10H, m) 8.35 (1H, s) 9.18 (2H, br)

実施例８６

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({4-メトキシ[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({4-メトキシ[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル 4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(4-メトキシアニリノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.39g, 0.78mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.21ml, 1.62mmol) トリエチルアミン (0.33ml, 2.38mmol) を加えて50-60℃で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、１規定の塩酸、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=2:1 to 4:3)で精製して4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({4-メトキシ[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.50g, 99%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.74 (3H, s) 3.79 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 4.90 (2H, s) 6.08 (1H, s) 6.78 (2H, d, J=9.0Hz) 6.88 (2H, d, J=9.0Hz) 7.08 (2H, d, J=8.8Hz) 7.17-7.34 (6H, m) 7.51 (4H, d, J=8.0Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({4-メトキシ[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4-[(N－シクロヘキシル-N-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)メチル]-4'-({4-メトキシ[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.22g, 0.34mmol) のエタノール溶液 (10ml) に濃塩酸 (5ml) を滴下し、60℃で３０分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残さをエタノールに溶解させ、ジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。これをろ取し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({4-メトキシ[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アニリノ}メチル)-1,1'-ビフェニル(0.20g, 100%)を無色固体として得た。

融点 : 193-199℃(分解)

元素分析値 $C_{35}H_{39}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として

計算値: C, 70.63; H, 6.94; N, 7.06

実測値: C, 70.86; H, 6.81; N, 6.98.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.99 (1H, br) 3.69 (3H, s) 3.73 (3H, s) 4.17 (2H, s) 4.88 (2H, s) 6.79 (2H, d, J=8.8Hz) 6.92 (2H, d, J=9.2Hz) 7.16 (2H, d, J=9.2Hz) 7.31 (2H, d, J=8.6Hz) 7.35 (2H, d, J=7.4Hz) 7.61-7.74 (6H, m) 9.14 (2H, br)

実施例８７

4-[(ブチル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(ブチル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-n-ブチルアミノメチル-1,1'-ビフェニル(0.37g, 0.82mmol) のクロロホルム (10ml)溶液にトリエチルアミン (0.71ml, 5.1mmol), 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.13ml, 0.91mmol) を加えて室温で３０分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1) で精製して 4-[(ブチル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.44g, 84%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (3H, t, J=7.2Hz) 1.2-1.8 (14H, m) 3.43 (2H, t, J=8.2Hz) 3.95-4.1 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.61 (2H, s) 6.48 (1H, s) 7.26-7.63 (12H, m).

2) 4-[(ブチル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(ブチル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.43g, 0.67mmol) を４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) に溶解し、室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。生じた無色非結晶性粉末をグラスフィルターで集め、ジエチルエーテルでよく洗浄し、減圧乾燥して 4-[(ブチル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシルアミノ)

メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩（0.34g, 88%）を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{32}H_{38}N_3OF_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値: C, 65.91; H, 6.91; N, 7.21

実測値: C, 66.22; H, 6.89; N, 7.16.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.87 (3H, t, J=7.0Hz) 1.02-1.70 (10H, m) 1.7-1.90 (2H, m) 2.0-2.0 (2H, m) 2.97 (1H, br) 3.3-3.4 (2H, br) 4.17 (2H, s) 4.67 (2H, s) 7.37 (2H, d, J=8.4Hz) 7.58 (2H, d, J=8.8Hz) 7.66-7.78 (10H, m) 8.86 (1H, s) 9.29 (2H, br)

実施例８８

4-({ブチル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-({ブチル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-n-ブチルアミノメチル-1,1'-ビフェニル（0.36g, 0.80mmol）のクロロホルム（15ml)溶液にトリエチルアミン（0.17ml, 1.22mmol), 4-メトキシフェニルイソシアネート（0.12ml, 0.88mmol）を加えて室温で３０分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3:1 － 2:1）で精製して 4-({ブチル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.40g, 83%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.95 (3H, t, J=7.4Hz) 1.2-1.8 (14H, m) 1.39 (9H, s) 3.39 (2H, t, J=8.0Hz) 3.76 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, brs) (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.60 (2H, s) 6.17 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=9.0Hz) 7.19 (2H, d, J=9.2Hz) 7.28 (2H, d, J=9.6Hz) 7.37 (2H, d, J=8.0Hz) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.59 (2H, d, J=8.6Hz).

2) 4-({ブチル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-({ブチル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(N-tert-ブ

トキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.39g, 0.65mmol) の４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml)溶液を、室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。生じた無色非結晶性粉末をグラスフィルターで集め、ジエチルエーテルでよく洗浄し、減圧乾燥して 4-({ブチル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩(0.29g, 83%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{32}H_{42}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$として

計算値: C, 69.92; H, 7.98; N, 7.64

実測値: C, 70.03; H, 7.89; N, 7.54.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.87 (3H, t, J=7.0Hz) 1.05-1.60 (10H, m) 1.7-1.90 (2H, m) 2.0-2.0 (2H, m) 2.97 (1H, br) 3.3-3.4 (2H, br) 3.70 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.61 (2H, s) 6.82 (2H, d, J=9.2Hz) 7.34-7.39 (4H, m) 7.66-7.75 (6H, m) 8.27 (1H, s) 9.26 (2H, br)

実施例８９

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-シクロヘキシルアミノメチル-1,1'-ビフェニル (0.36g, 0.80mmol) のクロロホルム(10ml)溶液にトリエチルアミン (0.14ml, 0.96mmol), 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.13ml, 0.96mmol) を加えて室温で３０分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 － 4:1) で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.26g, 33%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.90-1.8 (20H, m) 1.32 (9H, s) 3.8-4.1 (2H, br)

4.32 (2H, s) 4.44 (2H, s) 6.31 (1H, s) 7.16-7.27 (4H, m) 7.32-7.36 (4H, m) 7.44 (2H, d, J=8.0Hz) 7.54 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.25g, 0.377mmol) の４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml)溶液を、室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。生じた無色非結晶性粉末をグラスフィルターで集め、ジエチルエーテルでよく洗浄し、減圧乾燥して 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(シクロヘキシル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩 (0.29g, 83%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{40}N_3OF_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値: C, 67.04; H, 6.95; N, 6.90

実測値: C, 66.98; H, 6.88; N, 6.75.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (18H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, br) 4.16 (3H, s) 4.65 (2H, s) 7.35 (2H, d, J=8.6Hz) 7.38-7.73 (9H, m) 8.82 (1H, s) 9.24 (2H, s)

実施例９０

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({シクロヘキシル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({シクロヘキシル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4-シクロヘキシルアミノメチル-1,1'-ビフェニル (0.23g, 0.48mmol) のクロロホルム (10ml)溶液にトリエチルアミン (0.14ml, 0.96mmol), 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.13ml, 0.96mmol) を加えて室温で３０分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=4:1

－ 3:1 － 2:1）で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({シクロヘキシル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル（0.24g, 80%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (20H, m) 1.39 (9H, s) 3.74 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.48 (3H, br) 4.52 (2H, s) 6.08 (1H, s) 6.75 (2H, d, J=9.0Hz) 7.08 (2H, d, J=9.0Hz) 7.30 (2H, d, J=7.8Hz) 7.41 (2H, d, J=8.4Hz) 7.53 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({シクロヘキシル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({シクロヘキシル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル（0.23g, 0.367mmol）の４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）溶液を、室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。生じた無色非結晶性粉末をグラスフィルターで集め、ジエチルエーテルでよく洗浄し、減圧乾燥して 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({シクロヘキシル[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・塩酸塩（0.17g, 82%）を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{43}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値: C, 71.49; H, 7.94; N, 7.36

実測値: C, 71.22; H, 7.84; N, 7.10.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (18H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.99 (1H, br) 3.69 (3H, s) 4.17 (3H, s) 4.59 (2H, s) 6.81 (2H, d, J=8.8Hz) 7.29-7.38 (4H, m) 7.62-7.75 (6H, m) 6.18 (1H, s) 9.13 (2H, br)

実施例９１

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((シクロヘキシルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((シクロヘキシルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(シ

クロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.41g, 0.835mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.18ml, 1.26mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1－4:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((シクロヘキシルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.57g, quant.) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (21H, m) 1.39 (9H, s) 3.28 (2H, d, J=6.6Hz) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.63 (2H, s) 6.54 (1H, s) 7.29 (2H, d, J=8.2Hz) 7.35 (2H, d, J=8.6Hz) 7.44 (2H, d, J=8.0Hz) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.60 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((シクロヘキシルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((シクロヘキシルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.44g, 0.649mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (5ml) を滴下し、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残さにエタノールを加えた後、ジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。これをろ取し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((シクロヘキシルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩 (0.31g, 85%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{42}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$として

計算値: C, 67.46; H, 7.12; N, 6.74

実測値: C, 67.29; H, 6.83; N, 6.76.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (19H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, br) 3.25 (2H, d, J=6.2Hz) 4.17 (2H, s) 4.68 (2H, s) 7.35 (2H, d, J=8.0Hz) 7.58 (2H, d, J=8.4Hz) 7.66-7.76 (8H, m) 8.78 (1H, s) 9.28 (2H, br)

実施例９２

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(シクロヘキシルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(シクロヘキシルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.42g, 0.856mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.17ml, 1.31mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=4:1 — 3:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(シクロヘキシルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.54g, 99%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (21H, m) 1.39 (9H, s) 3.23 (2H, d, J=6.6Hz) 3.75 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 4.61 (2H, s) 6.24 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=8.8Hz) 7.19 (H, d, J=8.8Hz) 7.29 (2H, d, J=8.0Hz) 7.35 (2H, d, J=8.0Hz) 7.59 (2H, d, J=8.0Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(シクロヘキシルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(シクロヘキシルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.41g, 0.64mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル(5ml) を滴下し、室温で１時間３０分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残さにエタノールを加えた後、ジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。これをろ取し、減圧下乾燥して、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(シクロヘキシルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル・塩酸塩 (0.32g, 87%) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{42}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$として

計算値: C, 71.28 H, 8.12; N, 7.13

実測値: C, 71.34; H, 8.18; N, 7.00.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.9-1.8 (19H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.98 (1H, br) 3.20 (2H, br) 3.69 (3H, s) 4.18 (2H, s) 4.62 (2H, s) 6.81 (2H, d, J=8.8Hz) 7.35 (2H, d, J=8.8Hz) 7.62-7.75 (6H, m) 8.23 (1H, s) 9.12 (2H, brs)

実施例９３

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-チエニルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-チエニルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.51g, 1.04mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.18ml, 1.26mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 － 2:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-チエニルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.70g, 99%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.66 (2H, s) 4.80 (2H, s) 6.63 (1H, s) 6.98-7.04 (2H, m) 7.26-7.60 (11H, m) 7.62 (2H, d, J=8.2Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-チエニルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-チエニルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.56g, 0.826mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (5ml) を滴下し、室温で１時間３０分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残さにエタノールを加えた後、ジエチルエーテルを加えて結晶を析出

させた。これをろ取し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-チエニルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩(0.43g, 85%) を淡黄色粉末として得た。

融点 197-202℃

元素分析値 $C_{33}H_{34}N_3OSF_3 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$として

計算値: C, 64.07; H, 5.78; N, 6.79

実測値: C, 64.11; H, 5.65; N, 6.88.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.94 (1H, br) 4.14 (2H, s) 4.64 (2H, s) 4.74 (2H, s) 6.95 (1H, dd, J=3.4, 4.8Hz) 7.03 (1H, d, J=2.2Hz) 7.34 (2H, d, J=8.0Hz) 7.42 (1H, dd, J=1.6, 5.4Hz) 7.55-7.75 (10H, m) 9.14 (3H, s)

実施例９４

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-{[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.53g, 1.08mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.17ml, 1.31mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=4:1 －3:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.62g, 90%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.75 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.64 (2H, s) 4.77 (2H, s) 6.31 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=9.2Hz) 6.93-7.02 (2H, m) 7.15 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.39 (5H, m) 7.53 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.0Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.49g, 0.766mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に4規定塩化水素ー酢酸エチル (5ml) を滴下し、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残さにエタノールを加えた後、ジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。これをろ取し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-チエニルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・塩酸塩 (0.45g, quant.) を淡黄色粉末として得た。

融点 186-192℃

元素分析値 $C_{33}H_{37}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$として

計算値: C, 67.73; H, 6.72; N, 7.18

実測値: C, 67.78; H, 6.80; N, 7.31.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, br) 3.70 (3H, s) 4.17 (2H, s) 4.61 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.83 (2H, d, J=9.0Hz) 6.96-7.03 (2H, m) 7.30-7.46 (5H, m) 7.67-7.71 (6H, m) 8.59 (1H, s) 9.30 (2H, br)

実施例95

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フリルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フリルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル]アミノ}メチル}-4'-{[(2-フリルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.60g, 1.26mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.2ml, 1.39mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 ー 3:1)で精製して 4-

[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フリルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.85g, 100%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.9-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.54 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.27 (1H, d, J=2.6Hz) 6.36 (1H, dd, J=2.0, 3.0Hz) 6.96 (1H, s) 7.29 (2H, d, J=8.6Hz) 7.38 (2H, d, J=6.2Hz) 7.44-7.61 (13H, m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フリルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フリルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.34g, 0.51mmol) の 塩化メチレン溶液 (10ml) に氷冷下でトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.23ml, 1.27mmol) を滴下し、0℃で１時間撹拌した。飽和重曹水を滴下して反応を終了させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール=15:1) で精製し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フリルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.26g, 91%) を無色固体として得た。

融点 : 109-113℃

元素分析値 $C_{33}H_{34}N_3O_2F_3 \cdot H_2O$ として

計算値: C, 68.38; H, 6.26; N, 7.25

実測値: C, 68.36; H, 6.07; N, 7.18.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.4 (5H, m) 1.5-1.7 (1H, m) 1.7-1.8 (2H, m) 1.9-2.1 (2H, m) 2.24 (1H, br) 2.59 (1H, br) 3.89 (3H, s) 4.53 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.27 (1H, d, J=3.2Hz) 6.36-6.39 (1H, m) 6.95 (1H,m s) 7.35 (2H, d, J=8.0Hz) 7.41-7.59 (13H, m)

実施例９６

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-メトキシアニリ

ノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル]アミノ}メチル}-4'-{[(2-フリルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.63g, 1.33mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.17ml, 1.46mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=7:2 ― 3:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.81g, 99%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.41 (9H, s) 3.78 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.30 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.28 (1H, d, J=3.0Hz) 6.37 (1H, dd, J=1.8, 2.8Hz) 6.60 (1H, s) 6.83 (2H, d, J=8.8Hz) 7.23 (2H, d, J=8.6Hz) 7.28-7.43 (5H, m) 7.54 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.0Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.51g, 0.82mmol) の塩化メチレン溶液 (10ml) に氷冷下でトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(0.22ml, 1.27mmol) を滴下し、0℃で1時間撹拌した。飽和重曹水を滴下して反応を終了させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール=20:1 ― 15:1) で精製し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (0.42g, 98%) を無色固体として得た。

融点 131-135℃

元素分析値 $C_{33}H_{37}N_3O_3 \cdot 3/4H_2O$ として、

計算値: C, 73.78; H, 7.22; N, 7.82

実測値: C, 73.74; H, 6.98; N, 7.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.1-1.4 (5H, m) 1.5-1.8 (1H, m) 1.9-2.0 (2H, m) 2.57 (1H, br) 2.74 (2H, br) 3.76 (3H, s) 3.87 (2H, s) 4.52 (2H, s) 4.63 (2H, s) 6.25 (1H, d, J=3.0Hz) 6.35 (1H, dd, J=1.8, 3.4Hz) 6.60 (1H, s) 6.81 (2H, d, J=9.2Hz) 7.21 (2H, d, J=9.2Hz) 7.34 (2H, d, J=8.0Hz) 7.40-7.44 (3H, m) 7.53-7.58 (4H, m)

実施例９７

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フェニルエチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フェニルエチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.38g, 0.76mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.12ml, 0.84mmol) を加えて室温で１４時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=4:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フェニルエチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.54g, 100%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 2.94 (2H, t, J=7.0Hz) 3.66 (2H, t, J=7.0Hz) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.58 (2H, s) 6.03 (1H, s) 7.14 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.46 (11H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フェニルエチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル･塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フェニルエチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.43g, 0.63mmol) のエタノール溶液 (4ml) に濃塩酸 (5ml) を滴下し、60℃で３０分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残さをエタノールに溶解させ、ジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。これをろ取し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((2-フェニルエチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・塩酸塩 (0.38g, 97%) を無色固体として得た。

融点 : 255-263℃(分解)

元素分析値 $C_{36}H_{38}N_3OF_3 \cdot HCl$ として

計算値: C, 69.50; H, 6.32; N, 6.75

実測値: C, 69.24; H, 6.21; N, 6.56.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.8-2.90 (2H, m) 2.97 (1H, br) 3.56-3.65 (2H, m) 4.17 (2H, s) 4.64 (2H, s) 7.18-7.29 (5H, m) 7.38 (2H, d, J=8.0Hz) 7.56-7.75 (10H, m) 8.89 (1H, s) 9.19 (2H, br)

実施例９８

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-フェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-フェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル]アミノ}メチル}-4'-{[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.51g, 1.02mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.15ml, 1.16mmol) を加えて室温で１４時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=2:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-フェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.65g, 98%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 2.93 (2H, t, J=7.0Hz) 3.62 (2H, t, J=6.8Hz) 3.75 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 4.55 (2H, s) 5.86 (1H, s) 6.75 (2H, d, J=9.2Hz) 7.01 (2H, d, J=9.2Hz) 7.21-7.38 (9H, m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.59 (2H, d, J=8.0Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-フェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-フェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.56g, 0.86mmol) のエタノール溶液 (10ml) に濃塩酸 (5ml) を滴下し、60℃で３０分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残さをエタノールに溶解させ、ジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。これをろ取し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-フェニルエチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・塩酸塩 (0.46g, 92%) を無色固体として得た。

融点 : >265℃

元素分析値 $C_{36}H_{41}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1/3H_2O$ として

計算値: C, 73.26; H, 7.29; N, 7.12

実測値: C, 73.45; H, 7.18; N, 7.03.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.52-2.83 (2H, m) 2.87 (1H, br) 3.50-3.57 (2H, m) 3.70 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.59 (2H, s) 6.82 (2H, d, J=9.2Hz) 7.15-7.38 (9H, m) 7.38 (2H, d, J=8.0Hz) 7.66-7.75 (6H, m) 8.33 (1H, s) 9.27 (2H, br)

実施例９９

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ナフチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ナフチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル]アミノ}メチル}-4'-{[(2-ナ

フチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.62g, 1.19mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソシアネート (0.31ml, 2.38mmol)、 トリエチルアミン (0.50ml, 3.57mmol) を加えて50-60℃で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、１規定の塩酸、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=4:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ナフチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.28g, 35%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.37 (9H, s) 3.75 (3H, s) 3.9-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 5.05 (2H, s) 6.16 (1H, s) 6.78 (2H, d, J=9.2Hz) 7.18-7.38 (7H,m) 7.48-7.58 (6H,m) 7.69 (1H, d, J=1.8Hz) 7.77-7.91 (3H,m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ナフチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ナフチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.39g, 0.82mmol) のエタノール溶液 (10ml) に濃塩酸 (5ml) を滴下し、50℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、生じた固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](2-ナフチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・塩酸塩 (0.15g, 88%) を無色固体として得た。

融点 190-195℃

元素分析値 $C_{38}H_{39}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$ として

計算値: C, 74.74; H, 6.68; N, 6.88

実測値: C, 74.80; H, 6.75; N, 6.70.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, br) 3.69 (3H, s) 4.16 (2H, s) 5.08 (2H, s) 6.81 (2H, d, J=8.8Hz) 7.33 (1H, d, J=8.8Hz) 7.39-7.51 (6H, m) 7.83-7.92 (4H, m) 8.21 (1H, s) 9.10 (2H, br)

実施例１００

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]- 3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロヘキシル)アミノ]メチル}-3'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (1.0g, 2.06mmol)のトルエン(10ml)溶液に4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.29ml, 2.06mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-2:3)で精製して、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]- 3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(1.34 g,97%)を無色結晶として得た。

融点138-139℃

元素分析値 $C_{39}H_{43}FN_4O_3$として、

計算値: C, 69.62; H, 6.44; N, 8.33

実測値: C, 69.64; H, 6.49; N, 8.36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 0.90-1.90(18H,m), 3.90-4.20(1H,m), 4.42(2H,s), 4.62 (2H,s), 4.74(2H,s), 6.58(1H,s), 7.20-7.70(12H,m), 7.72-7.85(1H,m), 8.58-8.70 (2H,m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]- 3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.1g, 1.64mmol)のエタノール(20ml)溶液に濃塩酸(15ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残留物にエタノール-ジエチルエーテルで粉末として、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(1.05g, 99%)を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}F_3N_4O \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$として、

計算値: C, 62.82; H, 5.81; N, 8.62

実測値: C, 62.90; H, 6.26; N, 8.33.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.00-1.90(6H,m), 2.08-2.25(2H,m), 2.38-2.65(2H,m), 2.90- 3.10(1H,m), 4.10-4.25(2H,m), 4.83(2H,s), 4.86(2H,s), 7.31(1H, d,J=7.2Hz), 7.46 (1H,t,J=7.5Hz), 7.55-7.90(10H,m), 7.90-8.00(1H,m), 8.40 (1H,d,J=7.6Hz), 8.78 (1H,d,J=5.8Hz), 8.82(1H,brs), 9.25-9.40(2H,br,NH_2^+), 9.37(1H,s).

実施例１０１

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.0g, 2.06mmol)のトルエン(10ml)溶液に4-メトキシフェニルイソシアネート (0.27ml, 2.06mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:2)で精製して、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.34g, 97%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95-1.87(19H,m), 3.76(3H,s), 3.90-4.20(1H,m), 4.42 (2H,s), 4.60(2H,s), 4.71(2H,s), 6.25(1H,s), 6.81(2H,d,J=9.2Hz), 7.14(2H, d,J=9.2Hz), 7.20-7.70(9H,m), 7.72-7.85(1H,m), 8.55-8.65(2H,m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニ

ル(1.0g, 1.58 mmol)のエタノール (20ml)溶液に濃塩酸(15ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残留物にエタノール-ジエチルエーテルで粉末として、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.95g, 96%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.1H_2O$として、

計算値: C, 65.09; H, 6.78; N, 8.93

実測値: C, 65.22; H, 7.13; N, 8.52.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.00-1.90(8H,m), 2.28-2.45(2H,m), 2.90-3.10(1H,m), 3.71 (3H,s), 4.18(2H,brs), 4.78(2H,s), 4.80(2H,s), 6.83(2H,d,J=9.2Hz), 7.28-7.63(9H, m), 7.95(1H,dd,J=7.8,5.8Hz), 8.39(1H,d,J=8.8Hz), 8.75-8.90(3H,m), 9.36(2H,br, NH_2^+).

実施例１０２

3-(アミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

１) 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(4.95g, 12.3mmol)のトルエン(30ml)溶液に4-メトキシフェニルイソシアネート (1.59ml, 12.3mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=3:1)で精製して、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(5.65g, 83%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.48(9H,s,Bu^t), 3.76(3H,s), 4.39(2H,d,J=5.6Hz), 4.58(2H,s), 4.70(2H,s), 4.85-5.00(1H,br,NH), 6.26(1H,s), 6.77-6.90(2H,m), 7.10-7.68 (11H, m), 7.70-7.82(1H,m), 8.53-8.65(2H,m).

2) 3-(アミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(5.80g, 9.82mmol)のエタノール(50ml)溶液に濃塩酸(20ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、エタノール-ジエチルエーテルを加えて粉末として、3-(アミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(5.5g, 98%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{25}F_3N_4O \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$として、

計算値:C, 58.75; H, 4.93; N, 9.79

実測値:C, 58.92; H, 5.19; N, 9.34.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.00-4.20(2H,m), 4.82(2H,s), 4.84(2H,s), 7.39(2H,d, J= 8.2Hz), 7.43-7.90(10H,m), 7.95(1H,dd,J=8.2,5.8Hz), 8.40(1H,d,J=8.4Hz), 8.56 (3H,m,NH_3^+), 8.78-8.90(2H,m).

実施例１０３

3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

3-(アミノメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(2.0g, 3.80mmol)、シクロヘキサノン(3.92ml, 38.0mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン(1.42ml, 9.5mmol)、酢酸 (2.17ml, 38.0mmol)、塩化ナトリウム(20g)とメタノール(30ml)の混合液を1時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(4.02g, 19.0mmol)を少量ずつ加えた。室温で5時間撹拌後、減圧留去した。残留物に飽和重曹水(150ml)を加えてジクロロメタン(100ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-3:1)で精製して、3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(ト

リフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.20g, 47%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.80-1.90(19H,m), 3.90-4.20(1H,m), 4.44(2H,brs), 4.59(2H,s), 4.73(2H,s), 6.58(1H,s), 7.20-7.72(12H,m), 7.72-7.80(1H,m), 8.57-8.70(2H,m).

2) 3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(1.0g, 1.49mmol)のエタノール(10ml)溶液に濃塩酸(5ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残留物をエタノール-ジエチルエーテルで粉末として、3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.90g, 93%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}F_3N_4O \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C, 62.38; H, 5.85; N, 8.56

実測値: C, 62.09; H, 6.05; N, 8.36.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.00-1.90(8H,m), 2.10-2.27(2H,m), 2.90-3.15(1H,m), 4.20 (2H,brs), 4.80(2H,s), 4.83(2H,s), 7.39(2H,d,J=8.2Hz), 7.45-7.87(9H,m), 7.87-8.10(2H,m), 8.38(1H,d,J=9.4Hz), 8.75-8.90(2H,m), 9.30-9.50 (3H,m).

実施例１０４

3-(アミノメチル)-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (4.95g, 12.3mmol)のトルエン(30ml)溶液に4-メトキシフェニルイソシアネート (1.59ml, 12.3mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。

反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=3:1)で精製して、3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(5.65g, 83%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.48(9H,s,Bu^t), 3.76(3H,s), 4.39(2H,d,J=5.6Hz), 4.58(2H,s), 4.70(2H,s), 4.85-5.00(1H,br,NH), 6.26(1H,s), 6.77-6.90(2H,m), 7.10-7.68 (11H, m), 7.70-7.82(1H,m), 8.53-8.65(2H,m).

2) 3-(アミノメチル)-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(5.3g, 9.59mmol)のエタノール(30ml)溶液に濃塩酸(20ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、エタノール-ジエチルエーテルを加えて粉末として、3-(アミノメチル)-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(5.0g, 98%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{28}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$として、

計算値:C, 62.92; H, 5.85; N, 10.48

実測値:C, 62.96; H, 5.95; N, 10.24.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 3.71(3H,s), 4.00-4.20(2H,m), 4.75(4H,s), 6.83(1H,d, J=9.2Hz), 7.15-7.75(11H,m), 7.80-8.00(2H,m), 8.50(3H,m,NH_3^+), 8.70-8.85(2H,m).

実施例１０５

3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

3-(アミノメチル)-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(2.0g, 3.81mmol)、シクロヘキサノン

(1.97ml, 19.0mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン(1.42ml, 9.5mmol)、酢酸(2.18ml, 38.1mmol)、塩化ナトリウム(20g)とメタノール(50ml)の混合液を1時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(2.42g, 11.4mmol)を少量ずつ加えた。室温で3時間撹拌後、減圧留去した。残留物に飽和重曹水(150ml)と酢酸エチル(150ml)、二炭酸ジtert-ブチル(1.0g, 4.57mmol)を加えて15時間撹拌した。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-2:1)で精製して、3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.79g, 74%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.90(19H,m), 3.76(3H,s), 3.90-4.20(1H,m), 4.43(2H,brs), 4.57(2H,s), 4.70(2H,s), 6.25(1H,s), 6.75-6.87(2H,m), 7.10-7.50(9H,m), 7.60 (2H,d,J=8.4Hz), 7.70-7.82(1H,m), 8.53-8.62(2H,m).

2) 3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.53g, 2.41mmol)のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸(15ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残留物をエタノール-ジエチルエーテルで粉末として、3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(1.52g, 96%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_4O_2\cdot 2HCl\cdot 1/2Et_2O\cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C, 66.15; H, 7.09; N, 8.57

実測値: C, 66.00; H, 7.37; N, 8.53.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.00-1.90(8H,m), 2.10-2.30(2H,m), 2.90-3.15(1H,m), 3.71 (3H,s), 4.20(2H,brs), 4.75(4H,s), 6.83(2H,d,J=8.4Hz), 8.70-8.85 (2H,m), 9.38 (2H,br,NH_2^+).

実施例１０６

3-(アミノメチル)-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-3'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (5.0g, 12.4mmol)のトルエン(30ml)溶液に4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (1.77ml, 1.24mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(6.56g, 90%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.45(9H,s,Bu^t), 4.37(2H,d,J=5.6Hz), 4.62(2H,s), 4.72(2H,s), 5.050-5.20(1H,br,NH), 6.69(1H,s), 7.20-7.60(13H,m), 7.74(1H,d,J=7.6Hz), 8.52- 8.64(2H,m).

2) 3-(アミノメチル)-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (6.35g, 10.8mmol)のエタノール(50ml)溶液に濃塩酸(20ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、エタノール-ジエチルエーテルを加えて粉末として、3-(アミノメチル)-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (5.90g, 90%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{25}F_3N_4O \cdot 2HCl \cdot 1/2Et_2O \cdot 1/2H_2O$として、

計算値:C, 59.12; H, 5.46; N, 9.35

実測値:C, 58.89; H, 5.44; N, 9.48.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 4.05-4.20(2H,m), 4.85(4H,s), 7.31(1H,d,J=5.4Hz), 7.40-7.70(8H,m), 7.75-8.00(4H,m), 8.37(1H,d,J=8.2Hz), 8.45-8.70(3H,m,NH_3^+), 8.75 (1H,d,J=5.6Hz), 8.81(1H,s).

実施例１０７

3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

3-(アミノメチル)-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (2.0g, 3.80mmol)、シクロヘキサノン (1.96 ml, 38.0mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン(1.42ml, 9.5mmol)、酢酸 (2.17ml, 38.0mmol)、塩化ナトリウム(20g)とメタノール(30ml)の混合液を1時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(2.41g, 11.4mmol)を少量ずつ加えた。室温で3時間撹拌後、飽和重曹水(100ml)と酢酸エチル(100ml)を加え、二炭酸ジtert-ブチル(1.98g, 9.10mmol)を加えて15時間攪拌した。酢酸エチル層を分離し、水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-3:1)で精製して、3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.49g,19%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 0.80-1.80(19H,m), 3.90-4.20(1H,m), 4.43(2H,brs), 4.63(2H, s),4.74(2H,s), 6.56(1H,s), 7.20-7.70(12H,m), 7.70-7.83(1H,m), 8.57-8.63 (2H,m).

2) 3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.39g, 0.58 mmol)のエタノール(10ml)溶液に濃塩酸(5ml)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残留物をエタノール-ジエチルエーテルで粉末として、3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビ

フェニル・二塩酸塩(0.30g, 79%)を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}F_3N_4O \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C,62.38; H, 5.85; N, 8.56

実測値: C,62.49; H, 6.15; N,8.36.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.00-1.90(8H,m), 2.10-2.30(2H,m), 2.90-3.15(1H,m), 4.22 (2H,brs), 4.86(4H,s), 7.32(1H,d,J=7.2Hz), 7.40-7.70(6H,m), 7.80(2H,d,J=8.4Hz), 7.89(1H,dd,J=8.0,5.6Hz), 8.00(1H,s), 8.35(1H,d,J=7.8Hz), 8.75(1H, d,J=5.0Hz), 8.82(1H,s), 9.25-9.45(3H,m).

実施例１０８

3-(アミノメチル)-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-3'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(5.0g, 12.4mmol)のトルエン(30ml)溶液に4-メトキシフェニルイソシアネート (1.85ml, 12.4mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:5)で精製して、3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(6.14g, 90%) を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.46(9H,s,Bu^t), 3.76(3H,s), 4.38(1H,d,J=5.8Hz), 4.60(2H,s), 4.70(2H,s), 5.00-5.20(1H,br,NH), 6.29(1H,s), 6.80(2H,d,J=9.0Hz), 7.14(2H,d,J= 9.0Hz), 7.20-7.60(9H,m), 7.70-7.80(1H,m), 8.53-8.65(2H,m).

2) 3-(アミノメチル)-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(5.8g, 10.5mmol)のエタノール(50ml)溶液に濃塩酸(20ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を

減圧留去し、エタノール-ジエチルエーテルを加えて粉末として3-(アミノメチル)-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(5.74g, 92%)を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 3.71(3H,s), 4.00-4.20(2H,m), 4.80(4H,s), 6.83(2H,d,J=9.2Hz), 7.31(1H,d,J=7.4Hz), 7.35-7.70(9H,m), 7.86(1H,s), 7.93(1H,dd,J=8.0,5.8Hz), 8.39(1H,d,J=7.8Hz), 8.50-8.70(3H,m,NH_3^+), 8.73-8.85(2H,m).

実施例１０９

3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

3-(アミノメチル)-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (2.0g, 3.81mmol)、シクロヘキサノン (1.97ml, 19.0mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン(1.42ml, 9.5mmol)、酢酸(2.18ml, 38.1mmol)、塩化ナトリウム(20g)とメタノール(50ml)の混合液を1時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(2.42g, 11.4mmol)を少量ずつ加えた。室温で3時間撹拌後、飽和重曹水(100ml)と酢酸エチル(100ml)を加え、二炭酸ジtert-ブチル(2.00g, 9.14mmol)を加えて15時間攪拌した。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 5:1-2:1)で精製して、3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.38g, 74%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.90(19H,m), 3.76(3H,s), 3.90-4.20(1H,m), 4.43(2H,brs), 4.60(2H,s), 4.71(2H,s), 6.24(1H,s), 6.80(2H,d,J=8.8Hz), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.20-7.60(9H,m), 7.72-7.82(1H,m), 8.55-8.65(2H,m).

2) 3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニ

ル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

3-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(1.08g, 1.70mmol)のエタノール (20ml)溶液に濃塩酸(10ml)を加えて室温1時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残留物をエタノール-ジエチルエーテルで粉末として、3-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-3'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(1.0g, 97%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2Et_2O \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C,66.15; H, 7.09; N, 8.57

実測値: C,66.25; H, 7.29; N, 8.55.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.00-1.90(8H,m), 2.10-2.30(2H,m), 2.90-3.15(1H,m), 3.71 (3H,s), 4.15-4.30(2H,m), 4.80(2H,s), 6.83(2H,d,J=8.8Hz), 7.25-7.70(9H,m), 7.90-8.00(1H,m), 8.01(1H,s), 8.39(1H,d,J=8.4Hz), 8.75-8.90(3H,m), 9.35-9.55 (2H,m,NH_2^+).

実施例１１０

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(tert-ブトキシカルボニル)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)メチル] -1,1'-ビフェニル(0.86g, 1.42mmol)をメタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール (10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロヘキサノン (1.5ml, 14.2mmol), トリエチルアミン (0.6ml, 4.26mmol), 酢酸 (0.82ml, 14.2mmol) の順に加え、室温で1時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.5g, 7.1mmol) を少しずつ加えた後、室温

で 2 時間撹拌した。飽和重曹水 (20ml) と酢酸エチル (20ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.6g, 7.1mmol) を加え、室温で 1.5時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン= 2:1 to 1:1) で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.70g, 72%) を非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.0-1.80 (10H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.42 (2H, s) 4.91 (2H, s) 5.32 (2H, s) 7.31-7.67 (13H, m) 7.88 (1H, d, J=5.8Hz) 8.57-8.62 (2H, m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.65g, 0.94mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸(10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.50g, 80%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}N_4F_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 60.08; H, 5.78; N, 8.24

実測値: C, 60.21; H, 5.95; N, 8.11.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 5.30 (2H, s) 5.39 (2H, s) 7.41 (2H, d, J=8.0Hz) 7.66-7.73 (10H, m) 7.99-8.06 (1H, m) 8.49 (1H, d, J=8.4Hz) 8.82 (1H, d, J=4.8Hz) 8.87 (1H, s) 9.45 (2H, br) 10.26 (1H, s)

実施例１１１

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボチオイル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボチオイル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.56g, 1.15mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液に 4-メトキシフェニルイソチオシアネート (0.18ml, 1.27mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=2:1 － 1:1)で精製して 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボチオイル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.76g, 100%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.77 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.89 (2H, s) 5.30 (2H, s) 6.79-6.87 (2H, m) 7.06-7.13 (2H,m) 7.26-7.34 (6H,m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.62 (2H, d, J=8.0Hz) 7.88 (1H, dt, J=1.6, 7.8Hz) 8.54 (1H, d, J=1.4Hz) 8.56-8.58 (1H, m)

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボチオイル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボチオイル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.76g, 1.15mmol) のエタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテルでよく洗浄し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-メトキシアニリノ)カルボチオイル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル･二塩酸塩 (0.64g, 89%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_4OS \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 62.76; H, 6.66; N, 8.61

実測値: C, 62.50; H, 6.36; N, 8.44.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ : 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, br) 3.74 (3H, s) 4.17 (2H, s) 5.19 (2H, s) 5.32 (2H, s) 6.88 (2H, d, J=8.8Hz) 7.17 (2H, d, J=8.8Hz) 7.39 (2H, d, J=8.0Hz) 7.70-7.72 (6H, m) 7.95-8.0 (1H, m) 8.41 (1H, d, J=8.6Hz) 8.78 (1H, s) 8.81 (1H, s) 9.42 (2H, br) 9.65 (1H, s)

実施例１１２

4-(シクロヘキシルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.8g, 1.43mmol)を メタノール (10ml) に溶解させ、濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で0.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸させ、無色の非結晶性粉末を得た。続いて、この塩酸塩をメタノール(10ml) に溶解させ、塩化ナトリウム (3g), シクロヘキサノン (0.74ml, 7.15mmol), トリエチルアミン (0.5ml, 3.6mmol), 酢酸 (0.8ml, 7.15mmol) の順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.5g, 7.15mmol) を少しずつ加えた後、室温で17時間撹拌した。原料消失後、飽和重曹水 (30ml) を加えて酢酸エチル (30ml x 3) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル= 5:6) で精製し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.58g, 78%) を無色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.15-1.43 (4H, m) 1.65-1.80 (4H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.30 (1H, m) 4.54 (2H, s) 4.72 (2H, s) 6.58 (1H, s) 6.65 (2H, d,

J=8.8Hz) 7.26-7.58 (12H, m) 7.74 (1H, d, J=8.0Hz) 8.56-8.58 (2H, m).

2) 4-(シクロヘキシルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.57g, 1.02 mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテル でよく洗浄し、4-(シクロヘキシルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.61g, 95%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{33}N_4OF_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$として、

計算値: C, 61.88; H, 5.66; N, 8.75

実測値: C, 62.13; H, 6.00; N, 8.79.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.20-2.0 (10H, m) 3.40 (1H, br) 4.83 (4H, s) 7.39 (2H, d, J=8.2Hz) 7.58-7.84 (13H, m) 8.00 (1H, dd, J=5.6, 8.2Hz) 8.47 (1H, d, J=7.6Hz) 8.30-8.83 (2H, m) 9.40 (1H, s)

実施例１１３

4-アミノ-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.9g, 2.4mmol) の塩化メチレン (15ml)溶液に 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.37ml, 2.6mmol) を加えて室温で 30分撹拌した。反応液を濃縮後、析出した固体を再結晶で精製して4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.38g, 100%.) を無色結晶として得た。

融点 119-122℃

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.53 (9H, s) 4.57 (2H, s) 4.71 (2H, s) 6.60 (2H, s) 7.26-7.61 (13H, m) 7.74 (1H, d, J=7.8Hz) 8.58 (2H, m).

2) 4-アミノ-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.49g, 0.87 mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテル でよく洗浄し、4-アミノ-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩(0.40g, 86%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{27}H_{23}F_3N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$として、

計算値: C, 58.07; H, 4.69; N, 10.03

実測値: C, 58.34; H, 4.86; N, 10.14.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ (ppm) : 4.82 (4H, s) 7.36-7.81 (16H, m) 7.97-8.00 (1H, m) 8.43 (1H, d, J=7.2Hz) 8.81 (2H, s) 9.38 (1H, s)

実施例１１４

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-シクロヘキシルメトキシ安息香酸(0.34g, 1.44mmol) のアセトニトリル懸濁液(10ml) にトリエチルアミン (0.31ml, 2.16mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.34ml, 1.58mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-[(N-シクロヘキシル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.50g, 1.03mmol) を加え、室温で

10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 － ヘキサン：アセトン =3:2)で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.65g, 88%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-2.0 (21H, m) 1.39 (9H, s) 3.68 (2H, d, J=6.2Hz) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.29 (1H, s) 6.78 (2H, d, J=9.2Hz) 7.12 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.35 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.4Hz) 7.74 (1H, dt, J=1.8, 7.8Hz) 7.54 (1H, d, J=1.6Hz) 8.6 (1H, d, J=1.6Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.54g, 0.75mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じたアモルファスをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル・二塩酸塩 (0.43g, 83%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{40}H_{48}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$として

計算値: C, 67.88; H, 7.41; N, 7.92

実測値: C, 68.14; H, 7.66; N, 7.85.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.0-1.9 (19H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.71 (2H, d, J=6.4Hz) 4.17 (2H, s) 4.76 (4H, s) 6.82 (2H, d, J=9.2Hz) 7.37 (4H, d, J=8.8Hz) 7.66-7.70 (6H, m) 7.95 (1H, dd, J=5.4, 8.0Hz) 8.38

(1H, d, J=8.0Hz) 8.74 (1H, s) 8.79 (2H, s)

実施例１１５

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソブトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソブトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-イソブトキシ安息香酸(0.28g, 1.44mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) にトリエチルアミン (0.31ml, 2.16mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.34ml, 1.58mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-[(N-シクロヘキシル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.50g, 1.03mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン=3:2)で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソブトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.65g, 88%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.97 (3H, s) 1.01 (3H, s) 1.2-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 1.95-2.05 (1H, m) 3.65 (2H, d, J=6.6Hz) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.69 (2H, s) 6.28 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=8.8Hz) 7.13 (2H, d, J=8.8Hz) 7.28-7.35 (5H, m) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61 (2H, d, J=8.2Hz) 7.74 (1H, d, J=7.8Hz) 8.54 (1H, d, J=1.6Hz) 8.56 (1H, d, J=1.6Hz).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソブトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソブトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.49g, 0.72mmol) のエタノール溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エ

チル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じたアモルファスをろ取し、エーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[[(4-イソブトキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.37g, 79%）を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{44}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5Et_2O$として

計算値: C, 67.24; H, 6.00; N, 9.80

実測値: C, 67.50; H, 6.20; N, 9.53

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 0.95 (3H, s) 0.98 (3H, s) 1.0-1.8 (8H, m) 1.9-2.1 (1H, m) 2.1-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, br) 3.68 (2H, d, J=6.4Hz) 4.17 (2H, s) 4.76 (4H, s) 6.82 (2H, d, J=9.2Hz) 7.38 (4H, d, J=9.2Hz) 7.65-7.77 (6H, m) 7.95 (1H, dd, J=6.0, 8.2Hz) 8.39 (1H, d, J=8.4Hz) 8.75-8.79 (3H, m) 9.38 (2H, br)

実施例１１６

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-(2-フリルメトキシ)安息香酸（0.32g, 1.44mmol）のアセトニトリル懸濁液（10ml）にトリエチルアミン（0.31ml, 2.16mmol）とジフェニルリン酸アジド（0.34ml, 1.58mmol）を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-[(N-シクロヘキシル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル（0.50g, 1.03mmol）を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 － ヘキサン：アセトン =3:2 － 1:1)で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル（0.56g, 78%）を無色

非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.69 (2H, s) 4.94 (2H, s) 6.32-6.40 (3H, m) 6.87 (2H, d, J=8.8Hz) 7.16 (2H, d, J=9.0Hz) 7.26-7.35 (5H, m) 7.42 (1H, d, J=1.2Hz) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz) 7.74 (1H, d, J=8.2Hz) 8.55 (1H, s) 8.57 (1H, s).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.22g, 0.32mmol) の ジクロロメタン溶液 (5ml) に2,6-ルチジン (0.23ml, 1.97mmol) を加え、氷冷下で tert-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート (0.44ml, 1.92mmol) を滴下し、氷冷下で１時間撹拌した。飽和重曹水を滴下して反応を終了させ、酢酸エチルで希釈。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷冷下で テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド (1M in テトラヒドロフラン) (0.96ml, 0.96mmol) を滴下し、１０分撹拌した。酢酸エチルで希釈後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1 - 10:1) で精製し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-{[{[4-(2-フリルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル (0.15g, 78%) を無色結晶として得た。

融点 130-133℃

元素分析値 $C_{38}H_{40}N_4O_3 \cdot 0.5H_2O$として

計算値: C, 74.85; H, 6.78; N, 9.19

実測値: C, 75.06; H, 6.95; N, 9.21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.4 (3H, m) 1.5-1.8 (3H, m) 1.7-1.9 (2H, m) 2.0-2.2 (2H, br) 2.80 (1H, s) 3.92 (2H, s) 4.50 (2H, s) 4.59 (2H, s)

4.93 (2H, s) 6.34-6.40 (2H, m) 6.54 (1H, s) 6.86 (2H, d, J=8.8Hz) 7.16 (2H, d, J=8.8Hz) 7.22-7.31 (4H, m) 7.42-7.46 (3H, m) 7.51-7.62 (4H, m) 7.71 (1H, d, J=8.4Hz) 8.45 (1H, s) 8.52 (1H, d, J=3.6Hz)

実施例１１７

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-(2-チエニルメトキシ)安息香酸(0.35g, 1.44mmol) のアセトニトリル懸濁液(10ml) にトリエチルアミン (0.31ml, 2.16mmol) と ジフェニルリン酸アジド (0.34ml, 1.58mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.50g, 1.03mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン =3:2 － 1:1)で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.57g, 77%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.68 (2H, s) 5.16 (2H, s) 6.34 (1H, s) 6.87 (2H, d, J=8.8Hz) 6.97 (1H, dd, J=3.2, 4.8Hz) 7.07 (1H, d, J=3.0Hz) 7.15 (2H, d, J=8.8Hz) 7.28-7.34 (6H, m) 7.52 (2H, d, J=8.6Hz) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz) 7.74 (1H, d, J=8.0Hz) 8.56 (2H, s).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピ

リジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.30g, 0.42mmol）の ジクロロメタン溶液（5ml）に2,6-ルチジン（0.29ml, 2.50mmol）を加え、氷冷下で tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（0.58ml, 2.53mmol）を滴下し、氷冷下で１時間撹拌した。飽和重曹水を滴下して反応を終了させ、酢酸エチルで希釈。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を テトラヒドロフラン（5ml）に溶解させ、氷冷下で テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド（1M in テトラヒドロフラン）（1.26ml, 1.26mmol）を滴下し、１０分撹拌した。酢酸エチルで希釈後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム:メタノール=30:1 ― 10:1）で精製し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（0.19g, 73%）を無色結晶として得た。

融点 127-143℃

元素分析値 $C_{38}H_{40}F_3N_4O_2S \cdot 0.6H_2O$として

計算値: C, 72.72; H, 6.62; N, 8.93

実測値: C, 72.48; H, 6.52; N, 8.89.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.4 (5H, m) 1.5-1.7 (1H, m) 1.7-1.8 (2H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.56 (1H, br) 3.86 (2H, s) 4.54 (2H, s) 4.66 (2H, s) 5.15 (2H, s) 6.35 (1H, s) 6.86 (2H, d, J=9.0Hz) 6.97 (1H, dd, J=3.2, 4.6Hz) 7.06-7.07 (1H, m) 7.15 (2H, d, J=9.2Hz) 7.26-7.33 (4H, m) 7.43 (2H, d, J=8.4Hz) 7.52-7.59 (4H,m) 7.73 (1H, d, J=8.0Hz) 8.54-8.55 (2H,m)

実施例１１８

4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](2-フリルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

1) 4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](2-フリルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

p-フェニル安息香酸（0.88g, 4.43mmol）のアセトニトリル懸濁液（30ml）にトリエチルアミン（0.93ml, 6.64mmol）とジフェニルリン酸アジド（1.05ml, 4.87mmol）を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-[(N-シクロヘキシル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-4'-{[3-(2-フリルメチル)]アミノメチル}-1,1'-ビフェニル（1.5g, 3.16mmol）を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 － 3:1)で精製し、4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](2-フリルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（1.97g, 92%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.66 (2H, s) 6.28 (1H, d, J=3.4Hz) 6.36 (1H, dd, J=1.8, 3.4Hz) 6.82 (1H, s) 7.25-7.62 (18H, m).

2) 4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](2-フリルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](2-フリルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（1.92g, 2.87mmol）の ジクロロメタン溶液（20ml）に氷冷下で トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（0.78ml, 4.31mmol）を滴下し、0℃で１時間撹拌した。飽和重曹水を滴下して反応を終了させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム 、 クロロホルム:メタノール=30:1）を行った後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](2-フリルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル（1.23g, 75%）を無色固体として得た。

融点203-211℃

元素分析値 $C_{38}H_{39}N_3O_2 \cdot 0.5H_2O$として

計算値: C, 78.86; H, 6.97; N, 7.26

実測値: C, 78.82; H, 6.78; N, 7.47.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.4 (5H, m) 1.60 (2H, m) 1.7-1.8 (2H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.50 (1H, m) 3.86 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.67 (2H, s) 6.28 (1H, d, J=3.2Hz) 6.36 (1H, dd, J=1.8, 3.4Hz) 6.79 (1H, s) 7.30-7.61 (18H, m)

実施例１１９

4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

1) 4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

p-フェノキシ安息香酸 (0.95g, 4.42mmol) のアセトニトリル懸濁液 (30ml) にトリエチルアミン (0.93ml, 6.64mmol) とジフェニルリン酸アジド (1.05ml, 4.87mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-[(N-シクロヘキシル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-4'-{[3-(2-フリルメチル)]アミノメチル}-1,1'-ビフェニル(1.5g, 3.16mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 － 3:1)で精製し、4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (1.95g, 90%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (2H, s) 4.53 (2H, s) 4.64 (2H, s) 6.25 (1H, d, J=3.2Hz) 6.33 (1H, dd, J=0.8, 1.8Hz) 6.80 (1H, s) 6.91-7.08 (5H, m) 7.23-7.41 (9H, m) 7.50-7.60 (4H, m).

2) 4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フ

リルメチル)[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (1.92g, 2.80mmol) の ジクロロメタン溶液 (20ml) に氷冷下で トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.76ml, 4.2mmol) を滴下し、0℃で1時間撹拌した。飽和重曹水を滴下して反応を終了させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム 、クロロホルム:メタノール=30:1) を行った後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-({(2-フリルメチル)[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル (1.25g, 76%) を無色固体として得た。

融点153-154℃

元素分析値 $C_{38}H_{39}N_3O_3 \cdot H_2O$として

計算値: C, 75.60; H, 6.84; N, 6.96

実測値: C, 75.83; H, 6.58; N, 6.99.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.4 (5H, m) 1.63 (1H, s) 1.7-1.8 (2H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.52 (1H, m) 3.85 (2H, s) 4.54 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.27 (1H, d, J=3.2Hz) 6.36 (1H, dd, J=1.8, 2.8Hz) 6.69 (1H, s) 6.91-7.09 (5H, m) 7.24-7.43 (9H, m) 7.53-7.60 (4H, m).

実施例１２０

N-[4'-(N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-イル]メチル-N-(3-ピリジル)メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド・二塩酸塩

1) N-[4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-イル]メチル-N-(3-ピリジル)メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド

4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチル-N-(3-ピリジル)メチルビフェニル-4-メチルアミン(0.90g, 1.85mmol)と酢酸エチル(30ml)-飽和重曹水(30ml)混合液に4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (0.33ml, 2.22mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:2)で精製して、N-[4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-イル]メチル-N-(3-ピリジル)

メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド (0.96g, 79%)を油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.80-1.85(19H,m), 3.90-4.20(1H,m), 4.42(4H,s),
4.75(2H,s),
4.75(2H,s), 7.15-7.45(6H,m), 7.50-7.80(8H,m), 8.35-8.65(2H,m).

2) N-[4'-(N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-イル]メチル-N-(3-ピリジル)メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド・二塩酸塩

N-[4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-イル]メチル-N-(3-ピリジル)メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド(0.86g, 1.31mmol)のメタノール(20ml)溶液に濃塩酸(10ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、析出した結晶を濾取(ジエチルエーテル)して、N-[4'-(N-シクロヘキシル)アミノメチルビフェニル-4-イル]メチル-N-(3-ピリジル)メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド・二塩酸塩 (0.80g, 94%)を結晶として得た。

融点187-191℃

元素分析値 $C_{34}H_{34}F_3N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$として、

計算値: C, 62.96; H, 5.91; N, 6.48

実測値: C, 63.20; H, 5.82; N, 6.42.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.00-1.90(8H,m), 2.07-2.28(2H,m), 2.90-3.10(1H,m),
7.23-7.52 (2H,m), 4.18(2H,brs), 4.62(2H,s), 4.65-4.85(1H,m), 4.82(2H,s),
7.23-7.52(2H,m), 7.60-8.00(11H,m), 8.10-8.55(1H,m), 8.60-8.95(2H,m),
8.32(2H,brs,NH_2^+).

実施例１２１

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.61g, 1.26mmol) のアセトニトリル

溶液（10ml）にトリエチルアミン（0.53ml, 3.8mmol), p-メトキシベンゾイルクロライド（0.33g, 1.93mmol）を氷冷下で加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1 － ヘキサン：アセトン=1:1）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド（0.77g, 99%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.81 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.90 (2H, d, J=8.8Hz) 7.31 (4H, m) 7.47-7.62 (6H, m) 8.47 (1H, s) 8.56 (1H, dd, J=1.4, 4.6Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド（0.60g, 0.97mmol）の酢酸エチル溶液（3ml）に４規定塩化水素－酢酸エチル（7ml）を滴下し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルを加えて粉末とし、これをろ取し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩（0.31g, 84%）を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{34}N_3OF_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 67.88; H, 6.70; N, 6.98

実測値: C, 67.72; H, 6.80; N, 6.66.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.78 (3H, s) 4.17 (2H, s) 4.72 (2H, s) 4.76 (2H, s) 6.09 (1H, d, J=8.2Hz) 7.00 (2H, d, J=8.8Hz) 7.33 (2H, d, J=7.4Hz) 7.53 (2H, d, J=8.0Hz) 7.66-7.72 (6H, m) 7.94-8.01 (1H, m) 8.45 (1H, s) 8.80 (1H, s) 8.83 (1H, s) 9.45 (2H, s)

実施例１２２

N-({4'-[(ヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4-フェニル安息香酸（0.24g, 1.26mmol）の アセトニトリル懸濁液（10ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（0.42g, 2.16mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（0.33g, 2.16mmol）を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル（0.70g, 1.44mmol）を加えて室温で３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 ー ヘキサン：アセトン=3:2）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（0.49g, 61%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.54 (2H, s) 4.75 (2H, s) 7.29-7.66 (19H, m) 8.53 (1H, s) 8.57 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(ヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（0.35g, 0.526mmol）のエタノール溶液（5ml）に ４規定塩化水素ー酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリ

ジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド・二塩酸塩 (0.32g, 95%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{39}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 71.33; H, 6.60; N, 6.40

実測値: C, 71.71; H, 6.76; N, 6.37.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.98 (1H, br) 4.18 (2H, s) 4.72 (2H, s) 4.78 (2H, s) 7.35-7.52 (11H, m) 7.67-7.79 (6H, m) 7.95 (1H, br) 8.48 (1H, br) 8.78 (1H, d, J=5.2Hz) 8.85 (1H, s) 9.33 (2H, s)

実施例１２３

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-フェノキシ安息香酸 (0.26g, 1.21mmol) の アセトニトリル懸濁液 (10ml) に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.42g, 2.16mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.33g, 2.16mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.70g, 1.44mmol) を加えて室温で３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 ー ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.38g, 46%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.66 (2H, s) 6.96-7.05 (4H, m) 7.11-7.18 (1H,

m) 7.26-7.39 (7H, m) 7.48-7.61 (7H, m) 8.48 (1H, s) 8.56 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.25g, 0.366mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩 (0.20g, 83%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{39}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 69.63; H, 6.44; N, 6.25

実測値: C, 69.86; H, 6.69; N, 6.20.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.72 (2H, s) 4.76 (2H, s) 7.01-7.09 (4H, m) 7.15-7.23 (1H, m) 7.34-7.46 (4H, m) 7.56-7.60 (1H, m) 7.65-7.71 (7H, m) 7.94 (1H, m) 8.42 (1H, br) 8.77 (1H, s) 8.80 (1H, s) 9.44 (2H, s)

実施例１２４

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-シクロペンチロキシ安息香酸(0.35g, 1.70mmol) の アセトニトリル懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.22g, 1.13mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.18g, 1.13mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-

N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.73g, 1.51mmol) を加えて室温で１３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル=3:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.56g, 55%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-2.0 (18H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.64 (2H, s) 4.76 (1H, br) 6.86 (2H, d, J=8.4Hz) 7.24-7.33 (3H, m) 7.44-7.61 (6H, m) 8.47 (1H, s) 8.56 (1H, dd, J=1.4, 4.6Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド･二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.37g, 0.55mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド･二塩酸塩 (0.33g, 93%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{38}H_{43}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 69.61; H, 7.07; N, 6.41

実測値: C, 69.39; H, 6.95; N, 6.02.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-2.0 (16H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.71 (2H, s) 4.75 (2H, s) 4.8-4.9 (1H, br) 6.95 (2H, d, J=8.6Hz) 7.40-7.60 (2H, m) 7.47-7.60 (2H, m) 7.66-7.72 (6H, m) 7.9-8.0 (1H, m) 8.40 (1H, br) 8.78 (1H, s) 8.81 (1H, s) 9.45 (2H, br)

実施例１２５

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-シクロヘキシロキシ安息香酸(0.35g, 1.59mmol) のアセトニトリル懸濁液(10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.42g, 2.19mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.34g, 2.19mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.70g, 1.46mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 － ヘキサン：アセトン=3:2）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.73g, 73%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-2.0 (20H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.2-4.3 (1H, m) 4.41 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.64 (2H, s) 6.88 (2H, d, J=8.4Hz) 7.26-7.39 (5H, m) 7.44-7.61 (7H, m) 8.48 (1H, s) 8.56 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.55g, 0.80mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮後、エタノール-ジエチルエーテルで固体を析出させ、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロ

ヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩(0.48g, 91%) を無色固体として得た。

融点216-221℃

元素分析値 $C_{39}H_{45}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 68.11; H, 7.33; N, 6.11

実測値: C, 68.20; H, 7.42; N, 5.87.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-2.0 (18H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.38 (1H, br) 4.71 (2H, s) 4.74 (2H, s) 6.98 (2H, d, J=8.4Hz) 7.32 (2H, d, J=8.0Hz) 7.48 (2H, d, J=8.2Hz) 7.66-7.72 (6H, m) 7.90-7.97 (1H, m) 8.39 (1H, br) 8.77 (1H, s) 8.80 (1H, s) 9.44 (2H, s)

実施例１２６

4-(シクロヘプチロキシ)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) 4-(シクロヘプチロキシ)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-シクロヘプチロキシ安息香酸(0.49g, 1.97mmol) の アセトニトリル懸濁液(10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.48g, 2.50mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.38g, 2.50mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.80g, 1.65mmol) を加えて室温で３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 － ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、4-(シクロヘプチロキシ)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド(0.61g, 52%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (20H, m) 1.39 (9H, s) 1.9-2.1 (2H, m) 4.0-4.2 (1H, br) 4.38-4.48 (3H, m) 4.59-4.70 (4H, br) 6.84 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.32 (5H, m) 7.44-7.61 (7H, m) 8.47 (1H, s) 8.55 (1H, dd, J=1.8, 5.2Hz).

2) 4-(シクロヘプチロキシ)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

4-(シクロヘプチロキシ)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.47g, 0.67mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-(シクロヘプチロキシ)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩 (0.37g, 82%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{40}H_{47}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 69.35; H, 7.42; N, 6.07

実測値: C, 69.71; H, 7.57; N, 6.07.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-2.0 (20H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.51-4.59 (1H, m) 4.71 (2H, s) 4.74 (2H, s) 6.94 (2H, d, J=8.8Hz) 7.32 (2H, d, J=8.0Hz) 7.48 (2H, d, J=8.4Hz) 7.67 (1H, d, J=8.4Hz) 7.72 (6H, s) 7.91-7.98 (1H, m)8.39 (1H, br) 8.77 (1H, s) 8.80 (1H, s) 9.46 (2H, s)

実施例１２７

4-(ベンジロキシ)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) 4-(ベンジロキシ)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-ベンジロキシ安息香酸 (0.30g, 1.97mmol) の アセトニトリル懸濁液 (10ml)

に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（0.35g, 1.83mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（0.28g, 1.83mmol）を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル（0.57g, 1.19mmol）を加えて室温で３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 ー ヘキサン：アセトン=3:2）で精製し、4-(ベンジロキシ)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド（0.50g, 61%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.68 (2H, s) 5.01 (2H, s) 6.33 (1H, s) 6.86 (2H, d, J=9.2Hz) 7.14 (2H, d, J=9.2Hz) 7.25-7.41 (9H, m) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.60 (2H, d, J=8.0Hz) 7.71-7.76 (1H, m) 8.54-8.56 (2H, m).

2) 4-(ベンジロキシ)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド･二塩酸塩

4-(ベンジロキシ)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド（0.55g, 0.50mmol）のエタノール溶液（5ml）に ４規定塩化水素ー酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮後、エタノール-ジエチルエーテルで固体を析出させ、減圧下乾燥した。4-(ベンジロキシ)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド･二塩酸塩（0.27g, 81%)を無色固体として得た。

融点 140-161℃

元素分析値 $C_{40}H_{41}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 69.06; H, 6.66; N, 6.04

実測値: C, 69.35; H, 6.95; N, 5.90.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br)

4.17 (2H, s) 4.70 (2H, s) 4.75 (2H, s) 8.14 (2H, s) 7.08 (2H, d, J=8.8Hz) 7.30-7.54 (9H, m) 7.65-7.71 (6H, m) 7.91-7.98 (1H, m) 8.41 (1H, br) 8.78 (1H, s) 8.80 (1H, s) 9.47 (2H, s)

実施例１２８

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチルキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-ネオペンチロキシ安息香酸(0.35g, 1.68mmol) の アセトニトリル懸濁液(10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.22g, 1.12mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.18g, 1.12mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.73g, 1.51mmol) を加えて室温で１３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル=3:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.50g, 49%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 1.20-1.80 (10H, m) 1.40 (9H, s) 3.59 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.89 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.33 (6H, m) 7.45-7.61 (6H, m) 8.47 (1H, s) 8.56 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベン

ズアミド（0.41g, 0.61mmol）のエタノール溶液（5ml）に ４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩（0.34g, 86%）を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{38}H_{45}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 67.54; H, 7.46; N, 6.22

実測値: C, 67.40; H, 7.40; N, 5.94.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.98 (9H, s) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 3.65 (2H, s) 4.16 (2H, s) 4.71 (2H, s) 4.75 (2H, s) 6.99 (2H, d, J=8.4Hz) 7.32 (2H, d, J=7.0Hz) 7.50 (2H, d, J=7.8Hz) 7.65-7.72 (6H, m) 7.9-8.0 (1H,m) 8.42 (1H, br) 8.78 (1H,s) 8.81 (1H,s) 9.48 (2H,s)

実施例１２９

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・三塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-ジメチルアミノ安息香酸(0.58g, 1.2mmol) の アセトニトリル懸濁液（10ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（0.43g, 2.25mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（0.34g, 2.25mmol）を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.58g, 1.5mmol) を加えて室温で３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 － ヘキサン：アセトン=3:2 to 1:1）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-

4-イル}メチル)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.29g, 31%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 2.98 (6H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.63 (2H, s) 4.66 (2H, s) 6.65 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.32 (5H, m) 7.45-7.68 (7H, m) 8.47 (1H, d, J=1.8Hz) 8.55 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・三塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.21g, 0.33mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素ー酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・三塩酸塩 (0.18g, 85%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{40}N_4O \cdot 3HCl \cdot 1.25H_2O$ として

計算値: C, 63.25; H, 6.90; N, 8.43

実測値: C, 63.52; H, 7.31; N, 8.27.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.19 (1H, br) 3.25 (6H, s) 4.27 (2H, s) 4.79 (2H, s) 4.92 (2H, s) 7.34 (2H, d, J=8.0Hz) 7.59-7.80 (10H, m) 8.04 (1H, dd, J=6.0, 8.4Hz) 8.58 (1H, d, J=7.6Hz) 8.77 (1H, d, J=5.8Hz) 8.82 (1H, s)

実施例１３０

4-シクロヘキシル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) 4-シクロヘキシル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-シクロヘキシル安息香酸(0.29g, 1.4mmol) の アセトニトリル懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.32g, 1.67mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.26g, 1.70mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.54g, 1.1mmol) を加えて室温で２時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 ― ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、4-シクロヘキシル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.37g, 50%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (20H, m) 1.39 (9H, s) 2.50 (1H, br) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.50 (2H, s) 4.70 (2H, s) 7.21-7.33 (8H, m) 7.44 (2H, d, J=8.0Hz) 7.53 (2H, d, J=8.0Hz) 7.59 (2H, d, J=8.0Hz) 8.49 (1H, br) 8.56 (1H, d, J=4.2Hz).

2) 4-シクロヘキシル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド･二塩酸塩

4-シクロヘキシル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.27g, 0.40mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-シクロヘキシル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド･二塩酸塩 (0.19g, 74%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{45}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 70.68; H, 7.45; N, 6.34

実測値: C, 70.80; H, 7.60; N, 6.27.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (10H, m) 1.6-2.0 (8H, m) 2.0-2.1 (2H, m) 2.56 (1H, s) 3.15 (1H, s) 4.27 (2H, s) 4.80 (2H, s) 4.88 (2H, s) 7.33 (4H, d, J=8.2Hz) 7.51 (2H, d, J=7.4Hz) 7.60-7.73 (6H, m) 8.02 (1H, dd, J=6.0, 8.2Hz) 8.55 (1H, br) 8.76 (1H, d, J=5.8Hz) 8.81 (1H, br)

実施例１３１

4-tert-ブチル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) 4-tert-ブチル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-tert-ブチル安息香酸 (0.26g, 1.24mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.36g, 1.86mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.29g, 1.86mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.60g, 1.42mmol) を加えて室温で３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、4-tert-ブチル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.50g, 61%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.30 (9H, s) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.42 (2H, s) 4.52 (2H, s) 4.70 (2H, s) 7.26-7.61 (14H, m) 8.49 (1H, br) 8.55 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

2) 4-tert-ブチル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

4-tert-ブチル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

(0.37g, 0.56mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-tert-ブチル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩 (0.35g, 98%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{43}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot 0.5Et_2O$として

計算値: C, 69.52; H, 7.78; N, 6.24

実測値: C, 69.73; H, 7.92; N, 6.56.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (14H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.14 (1H, br) 4.27 (2H, s) 4.88 (4H, s) 7.35 (2H, m) 7.53-7.74 (10H, m) 8.02 (1H, dd, J=6.0, 8.0Hz) 8.55 (1H, br) 8.76 (1H, d J=6.0Hz) 8.82 (1H, br)

実施例１３２

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド

4-(2-チエニル)安息香酸 (0.20g, 0.92mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.27g, 1.41mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.22g, 1.44mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.45g, 0.93mmol) を加えて室温で３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}

メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド (0.55g, 84%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 1.38 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.53 (2H, s) 4.73 (2H, s) 7.07 (1H, dd, J=1.8, 3.6Hz) 7.26-7.35 (7H, m) 7.51-7.66 (9H, m) 8.52 (1H, br) 8.57 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド (0.41g, 0.57mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド・二塩酸塩 (0.34g, 87%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{37}N_3OS \cdot 2HCl \cdot 1.4H_2O$ として

計算値: C, 66.34; H, 6.29; N, 6.27

実測値: C, 66.62; H, 6.74; N, 5.99.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.15 (1H, br) 4.27 (2H, s) 4.83 (2H, s) 4.92 (2H, s) 7.11 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz) 7.35 (2H, d, J=6.6Hz) 7.42-7.49 (2H, m) 7.59-7.77 (10H, m) 8.02 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz) 8.56 (1H, br) 8.75 (1H, d, J=5.8Hz) 8.82 (1H, br)

実施例１３３

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(フェノキシメチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(フェノキシメチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-フェノキシメチル安息香酸(0.24g, 1.05mmol) のアセトニトリル懸濁液(10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.31g, 1.62mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.25g, 1.62mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.51g, 1.05mmol) を加えて室温で３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(フェノキシメチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.54g, 74%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.48 (2H, s) 4.72 (2H, s) 5.08 (2H, s) 6.92-6.98 (3H, m) 7.22-7.33 (7H, m) 7.45-7.61 (9H, m) 8.55 (1H, d, J=1.6Hz) 8.57 (1H, d, J=1.4Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(フェノキシメチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド･二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(フェノキシメチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.39g, 0.56mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(フェノキシメチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド･二塩酸塩(0.34g, 91%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{40}H_{41}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 69.96; H, 6.61; N, 6.12

実測値: C, 69.68; H, 6.40; N, 6.04.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.15 (1H, br) 4.27 (2H, s) 4.79 (2H, s) 4.89 (2H, s) 5.13 (2H, m) 6.88-6.99 (3H, m) 7.20-7.33 (4H, m) 7.58-7.74 (11H, m) 7.99-8.06 (1H, m) 8.57 (1H, br) 8.75 (1H, d, J=6.0Hz) 8.83 (1H, br)

実施例１３４

4-ベンジル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) 4-ベンジル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-(ベンジル)安息香酸 (0.24g, 1.13mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.33g, 1.70mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.26g, 1.70mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.55g, 1.13mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、4-ベンジル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.65g, 85%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.48 (2H, s) 4.70 (2H, s) 7.13-7.32 (13H, m) 7.44 (2H, d, J=8.0Hz) 8.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.58 (2H, d, J=8.0Hz) 8.48 (1H, br) 8.55 (1H, dd, J=1.8, 5.2Hz).

2) 4-ベンジル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

4-ベンジル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

(0.49g, 0.72mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-ベンジル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド･二塩酸塩(0.45g, 96%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{40}H_{41}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5Et_2O$として

計算値: C, 72.19; H, 7.07; N, 6.01

実測値: C, 72.07; H, 7.27; N, 6.29.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.2-2.3 (2H, m) 3.15 (1H, br) 4.00 (2H, s) 4.27 (2H, s) 4.78 (2H, s) 4.92 (2H, s) 7.12-7.33 (9H, m) 7.49-7.72 (8H, m) 7.98-8.05 (1H, m) 8.55 (1H, br) 8.74 (1H, d, J=6.0Hz) 8.81 (1H, br)

実施例１３５

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド･二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

ベンゾフラン-2-カルボン酸 (0.23g, 1.42mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.36g, 1.86mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.29g, 1.86mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.60g, 1.24mmol) を加えて室温で３時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 to ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

(0.60g, 77%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-2.0 (10H, m) 1.41 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.42 (2H, s) 4.82 (2H, s) 7.24-7.67 (14H, m) 7.24 (1H, d, J=7.2Hz) 8.56 (1H, s) 8.58 (1H, s).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド (0.44g, 0.56mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素ー酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド・二塩酸塩(0.37g, 88%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{35}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 67.74; H, 6.33; N, 6.77

実測値: C, 67.71; H, 6.79; N, 6.67.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.15 (1H, br) 4.27 (2H, s) 4.86 (2H, s) 4.98-5.18 (2H, br) 7.28-7.75 (13H, m) 8.05 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 8.60 (1H, d, J=8.4Hz) 8.77 (1H, d, J=5.6Hz) 8.87 (1H. s).

実施例136

N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.84g, 1.69mmol) のアセトニ

トリル溶液（10ml）にトリエチルアミン（0.59ml, 4.23mmol), p-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド（0.38ml, 2.54mmol）を氷冷下で加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン：アセトン=2:1）で精製し、N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（0.99g, 87%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.8-1.0 (2H, m) 1.0-1.8 (18H, m) 3.05-3.08 (2H, br) 4.43 (2H, s) 4.48 (2H, s) 4.75 (2H, s) 7.19-7.35 (5H, m) 7.52-7.70 (10H, m) 8.54-8.59 (1H, m).

2) N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド･二塩酸塩

N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（0.84g, 1.25mmol）の酢酸エチル溶液（4ml）に４規定塩化水素ー酢酸エチル（8ml）を滴下し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣の固体をエタノール-ジエチルエーテルで再結晶して N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド･二塩酸塩（0.72g, 90%）を無色固体として得た。

融点 ： 171-173℃

元素分析値 $C_{35}H_{36}N_3OF_3 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 64.76; H, 5.98; N, 6.47

実測値: C, 64.77; H, 5.90; N, 6.54.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.8-1.4 (5H, m) 1.6-1.8 (6H, m) 2.71 (2H, s) 4.15 (2H, s) 4.63 (2H, s) 4.83 (2H, s) 7.30 (2H, d, J=7.6Hz) 7.64-7.84 (10H, m) 7.95-8.02 (1H, m) 8.50 (1H, d, J=6.8Hz) 8.81 (1H, d, J=5.0Hz)

8.90 (1H, s) 9.46 (2H, s)

実施例１３７

N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.84g, 1.69mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.59ml, 4.23mmol), p-メトキシベンゾイルクロライド (0.44g, 2.58mmol) を氷冷下で加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン=2:1 － 1:1) で精製し、N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.93g, 87%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.8-1.0 (2H, br) 1.0-1.8 (18H, m) 3.04-3.08 (2H, br) 3.81 (3H, s) 4.50 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.90 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.33 (4H, m) 7.47-7.61 (8H, m) 8.48 (1H, s) 8.56 (1H, dd, J=1.8, 4.6Hz).

2) N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.78g, 1.23mmol) の酢酸エチル溶液 (4ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (8ml) を滴下し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣の固体をエタノール-ジエチルエーテルで再結晶してN-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリ

ジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩 (0.71g, 95%) を無色固体として得た。

融点 : 186-195℃

元素分析値 $C_{35}H_{39}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 68.79; H, 6.84; N, 6.88

実測値: C, 68.87; H, 6.77; N, 6.90.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.8-1.4 (5H, m) 1.6-1.9 (6H, m) 2.71 (2H, s) 3.78 (3H, s) 4.15 (2H, s) 4.70 (2H, s) 4.74 (2H, s) 7.00 (2H, s, J=7.8Hz) 7.32 (2H, d, J=7.0Hz) 7.52 (2H, d, J=7.4Hz) 7.66-7.70 (6H, m) 7.9-8.0 (1H, m) 8.41 (1H, br) 8.77 (1H, s) 8.80 (1H, s) 9.40 (2H, br)

実施例１３８

N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.84g, 1.69mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.47ml, 3.38mmol), p-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド (0.38ml, 2.54mmol) を氷冷下で加え、室温で２０時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン=1:1) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.97g, 86%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (12H, m) 1.36 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.43 (4H, s) 4.75 (2H, s) 7.20-7.35 (6H, m) 7.52-7.71 (8H, m) 8.54 (1H, s) 8.59 (1H, d, J=3.4Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチ

ル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.80g, 1.20mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に4規定塩化水素ー酢酸エチル (5ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、生じた非結晶性粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・二塩酸塩 (0.68g, 88%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{36}N_3OF_3 \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$ として

計算値: C, 63.85: H, 6.05: N, 6.38

実測値: C, 63.93: H, 6.15: N, 6.33.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.2-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.12 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.63 (2H, s) 4.84 (2H, s) 7.29 (2H, d, J=7.6Hz) 7.64-7.84 (9H, m) 8.01 (1H, t, J=6.6Hz) 8.54 (1H, d, J=8.4Hz) 8.83 (1H, d, J=5.2Hz) 8.92 (1H, s) 9.45 (2H, s)

実施例139

N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.82g, 1.65mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.58ml, 4.13mmol), p-メトキシフェニルベンゾイルクロライド (0.43ml, 2.8mmol) を氷冷下で加え、室温で20時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 、 ヘキサン : アセトン=2:1) で精製し、N-

({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.93g, 89%) を非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (12H, m) 1.35 (9H, s) 3.81 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.38 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.90 (2H, d, J=8.8Hz) 7.27-7.34 (4H, m) 7.48-7.62 (8H, m) 8.48 (1H, s) 8.57 (1H, d, J=4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.77g, 1.22mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (5ml) を滴下し、室温で３０分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、生じた非結晶性粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩 (0.67g, 91%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{34}H_{39}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 67.30: H, 6.94: N, 6.73

実測値: C, 67.66: H, 7.13: N, 6.49.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.13 (1H, br) 3.78 (3H, s) 4.16 (2H, s) 4.71 (2H, s) 4.75 (2H, s) 7.00 (2H, d, J=8.8Hz) 7.31-7.34 (2H, m) 7.50-7.54 (2H, m) 7.66-7.71 (6H, m) 7.93-8.00 (1H, m) 8.43 (1H, br) 8.79 (1H, s) 8.81 (1H, s) 9.38 (2H, br)

実施例１４０

N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメ

チル)ベンズアミド

4-ネオペンチロキシ安息香酸（0.19g, 0.91mmol）のアセトニトリル懸濁液(10ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.27g, 1.40mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（0.21g, 1.40mmol）を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル（0.45g, 0.91mmol）を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1 － ヘキサン：アセトン=5:2）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド(0.11g, 18%）を無色透油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 1.2-1.8 (12H, m) 1.37 (9H, s) 3.58 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (2H, s) 4.59 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.89 (2H, d, J=8.4Hz) 7.26-7.36 (5H, m) 7.46-7.62 (7H, m) 8.48 (1H, s) 8.55 (1H, dd, J=1.0, 4.4Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド（0.11g, 0.16mmol）のエタノール溶液（5ml）に ４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じた粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド（0.09g, 85%）を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{47}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値: C, 69.73; H, 7.50; N, 6.26

実測値: C, 69.44; H, 7.62; N, 6.56.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.03 (9H, s) 1.4-2.0 (10H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.2-3.4 (1H, br) 3.66 (2H, s) 4.27 (2H, s) 4.84 (2H, s) 4.88 (2H, s) 7.00 (2H, d, J=8.8Hz) 7.2-7.4 (2H, m) 7.52-7.74 (8H, m) 8.02 (1H, dd, J=5.4, 8.0Hz) 8.56 (1H, d, J=7.2Hz) 8.74-8.79 (2H, m)

実施例１４１

N-ベンジル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・塩酸塩

1) N-ベンジル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(ベンジル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.7g,1.44mmol)と酢酸エチル(30ml)、飽和重曹水(30ml)の混合液に、4-トリフルオロメチルベンゾイル クロリド(0.26ml, 1.73mmol)を加えて、室温で30分間撹拌した。反応液を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、 N-ベンジル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.92g, 97%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.85(19H,m), 3.90-4.20(1H,m), 4.40(4H,s), 4.76(2H,s), 7.10- 7.50(9H,m), 7.50-7.75(8H,m).

2) N-ベンジル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・塩酸塩

N-ベンジル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.77g, 1.17mmol)の4規定 塩化水素/酢酸エチル(15ml)に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧留去し、析出した結晶をジエチルエーテルを加えて濾取して、N-ベンジル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・塩酸塩 (0.64g, 92%)を得た。

融点197-199℃.

元素分析値 $C_{35}H_{35}F_3N_2O \cdot HCl$として、

計算値: C, 70.87; H, 6.12; N, 4.72

実測値: C, 70.76; H, 6.11; N, 4.85.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.10-1.90(8H,m), 2.10-2.35(2H,m), 2.90-3.10(1H,m), 4.20(2H, brs), 4.43(2H,s), 4.66(4H,s), 7.15-7.50(7H,m), 7.60-7.90(10H,m), 9.10-9.20(2H, br,NH_2^+).

実施例１４２

N-ベンジル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシベンズアミド・塩酸塩

1) N-ベンジル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシベンズアミド

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロヘキシル)アミノ]メチル}-4'-{[(ベンジル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(0.7g,1.44mmol)と酢酸エチル(30ml)、飽和重曹水(30ml)の混合液に、4-メトキシベンゾイル クロリド(0.30g, 1.73mmol)を加えて、室温で20分間撹拌した。反応液を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-3:1)で精製して、N-ベンジル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシベンズアミド(0.87g, 97%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.85(19H,m), 3.81(3H,s), 3.90-4.20(1H,m), 4.41(4H,s), 4.40- 4.80(4H,m), 6.89(2H,d,J=7.6Hz), 7.15-7.50(8H,m), 7.50-7.70(7H,m).

2) N-ベンジル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシベンズアミド・塩酸塩

N-ベンジル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシベンズアミド(0.72g, 1.16mmol)の4規定塩化水素/酢酸エチル(15ml)に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧留去し、析出した結晶をジエチルエーテルを加えて濾取して、 N-ベン

ジル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシベンズアミド・塩酸塩(0.57g, 89%)を得た。

融点188-191℃.

元素分析値 $C_{35}H_{38}N_2O_2 \cdot HCl$として、

計算値: C, 75.72; H, 7.08; N, 5.05

実測値: C, 75.55; H, 7.05; N, 4.98.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.10-1.90(8H,m), 2.10-2.25(2H,m), 2.90-3.10(1H,m), 3.78(3H,s), 4.20(2H,brs), 4.56(4H,s), 6.95-7.10(1H,m), 7.20-7.55(10H,m), 7.60-7.80(7H,m), 9.10-9.30(2H,br,NH_2^+).

実施例１４３

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-2-ピリジンアミン (0.83g, 1.76mmol) のトルエン溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.59ml, 4.23mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (43mg, 0.35mmol), p-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド (0.53ml, 3.52mmol) を氷冷下で加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1 － 4:1) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.98g, 87%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.36 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.38 (2H, s) 5.36 (2H, s) 6.65 (1H, d, J=8.0Hz) 7.02-7.09 (1H, m) 7.24-7.28 (2H, m) 7.36-7.53 (11H, m) 8.44-8.47 (1H, m).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチ

ル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.84g, 1.30mmol) の酢酸エチル溶液 (4ml) に4規定塩化水素ー酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣の固体をエタノール-ジエチルエーテル で再結晶してN-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド・二塩酸塩(0.75g, 94%) を無色固体として得た。

融点 : 125-131℃

元素分析値 $C_{35}H_{39}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 68.79: H, 6.84: N, 6.88

実測値: C, 68.87: H, 6.77: N, 6.90.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.97 (1H, br) 4.17 (2H, s) 5.29 (2H, s) 7.13-7.19 (2H, m) 7.46 (2H, d, J=8.4Hz) 7.52 (2H, d, J=8.0Hz) 7.62-7.73 (9H, m) 8.32-8.35 (1H, m) 9.21 (2H, br)

実施例144

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンズアミド

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-2-ピリジンアミン (0.60g, 1.27mmol) のトルエン溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.36ml, 2.6mmol), p-メトキシベンゾイルクロライド (0.33g, 1.91mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (16mg, 0.13mmol) を氷冷下で加え、室温で30 分撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=8:1) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-

ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンズアミド (0.69g, 85%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.76 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.38 (2H, s) 5.37 (2H, s) 6.61 (1H, d, J=8.0Hz) 6.71 (2H, d, J=9.0Hz) 6.96-7.03 (1H, m) 7.25 (2H, d, J=8.2Hz) 7.30-7.50 (9H, m) 8.47 (1H, dd, J=1.0, 4.6Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンズアミド (0.53g, 0.83mmol) のエタノール溶液 (10ml) に濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルを加えて粉末とし、これをろ取し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンズアミド・二塩酸塩 (0.44g, 87%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{35}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O \cdot EtOH$ として

計算値: C, 69.35; H, 7.32; N, 6.93

実測値: C, 69.25; H, 7.02; N, 6.82.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.72 (3H, s) 4.16 (2H, s) 5.26 (2H, s) 6.82 (2H, d, J=8.8Hz) 6.95 (1H, d, J=8.0Hz) 7.14 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz) 7.27 (2H, d, J=8.8Hz) 7.45 (2H, d, J=8.4Hz) 7.57-7.73 (7H, m) 8.40 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz) 9.31 (2H, s)

実施例１４５

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシルメトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシルメトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-シクロヘキシルメトキシ安息香酸(0.32g, 1.36 mmol) の N,N-ジメチルホルム

アミド溶液（10ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（0.36g, 1.88mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（0.29g, 1.88mmol）を加えて溶液として１０分撹拌後、4-(N-シクロヘキシル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル（0.60g, 1.24mmol）を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1、ヘキサン：アセトン=3:2）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシルメトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド（0.62g, 71%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-2.0 (21H, m) 1.39 (9H, s) 3.75 (2H, d, J=5.8Hz) 3.9-4.1 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.64 (2H, s) 6.88 (2H, d, J=8.8Hz) 7.24-7.33 (6H, m) 7.47 (2H, d, J=8.4Hz) 7.53 (2H, d, J=8.0Hz) 7.59 (2H, d, J=8.0Hz) 8.47 (1H, s) 8.55 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシルメトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシルメトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド（0.48g, 0.68mmol）のエタノール溶液（5ml）に４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じた粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(シクロヘキシルメトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩(0.46g, 100%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{40}H_{47}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot 0.6Et_2O$として、

計算値: C, 69.08; H, 7.79; N, 5.70

実測値: C, 69.35; H, 8.14; N, 5.86.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (20H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br)

3.80 (2H, d, J=6.2Hz) 4.18 (2H, s) 4.71 (2H, s) 4.75 (2H, s) 6.98 (2H, d, J=8.8Hz) 7.32 (2H, d, J=8.0Hz) 7.66-7.72 (6H, m) 7.91-7.98 (1H, m) 8.41 (1H, br) 8.81 (2H, d, J=1.4Hz) 9.41 (2H, br)

実施例１４６

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-イソブトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-イソブトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

4-イソブトキシ安息香酸 (0.27g, 1.39 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.36g, 1.88mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.29g, 1.88mmol) を加えて溶液として１０分撹拌後、4-[(N-シクロヘキシル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.60g, 1.24mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=2:1 、 ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-イソブトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.64g, 78%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.99 (3H, s) 1.11 (3H, s) 1.2-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 2.0-2.2 (1H, m) 3.72 (2H, d, J=6.6Hz) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.58 (2H, s) 4.64 (2H, s) 6.89 (2H, d, J=8.6Hz) 7.24-7.33 (5H, m) 7.57 (2H, d, J=8.8Hz) 7.53 (2H, d, J=8.4Hz) 7.59 (2H, d, J=8.2Hz) 7.4-7.8 (1H, m) 8.47 (1H, s) 8.55 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-イソブトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-

ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-イソブトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド (0.52g, 0.79mmol) のエタノール溶液 (5ml) に四規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じた粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-イソブトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド・二塩酸塩(0.44g, 88%)を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{43}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 68.09; H, 7.26; N, 6.46

実測値: C, 68.10; H, 7.62; N, 6.36

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.95 (3H, s) 0.98 (3H, s) 1.0-1.8 (8H, m) 1.94-2.08 (1H, m) 2.14-2.19 (2H, m) 2.95 (1H, br) 3.77 (2H, d, J=6.6Hz) 4.17 (2H, s) 4.71 (2H, s) 4.75 (2H, s) 6.99 (2H, d, J=8.4Hz) 7.32 (2H, d, J=7.6Hz) 7.50 (2H, d, J=8.8Hz) 7.66-7.72 (6H, m) 7.93-8.00 (1H, m) 8.43 (1H, s) 8.79 (1H, s) 8.82 (1H, s) 9.48 (2H, br)

実施例１４７

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.48g, 0.99mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.28ml, 2.0mmol), p-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド (0.29g, 1.2mmol) を氷冷下で加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=3:1 － 1:1) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

(0.51g, 74%) を淡黄色固体として得た。

融点 : 147-148℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (6H, s) 7.06-7.18 (3H, m) 7.26-7.30 (2H, m) 7.41-7.53 (5H, m) 7.79 (2H, d, J=8.2Hz) 7.97 (2H, d, J=8.0Hz) 8.31 (1H, s) 8.47-8.49 (1H, m).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.33g, 0.48mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に4規定塩化水素ー酢酸エチル (5ml) を滴下し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、生じた固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩 (0.31g, 97%) を淡黄色固体として得た。

融点 : 230-240℃

元素分析値 $C_{34}H_{36}N_3O_2SF_3 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 57.71: H, 5.84: N, 5.94

実測値: C, 57.85: H, 5.86: N, 5.98.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.63 (2H, s) 4.17 (2H, s) 4.50 (2H, s) 7.26 (2H, d, J=8.4Hz) 7.49 (2H, d, J=8.4Hz) 7.61-7.71 (5H, m) 8.04 (2H, d, J=8.0Hz) 8.09 (1H, s) 8.17 (2H, d, J=8.0Hz) 8.52 (1H, d, J=1.4Hz) 8.60 (1H, d, J=4.4Hz) 9.28 (2H, br)

実施例148

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベン

ゼンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.60g, 1.24 mmol) の アセトニトリル溶液 (10ml) に トリエチルアミン (0.26ml, 1.86mmol) と p-メトキシベンゼンスルホニルクロライド (0.28g, 1.36mmol) を順に加えた。室温で1時間撹拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=5:2 - 2:1) で精製した。N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.60g, 74%) をオレンジ色の非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.89 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.32 (4H, s) 4.40 (2H, s) 7.01 (2H, d, J=8.8Hz) 7.08-7.21 (3H, m) 7.26-7.30 (2H, m) 7.41-7.53 (5H, m) 7.81 (2H, d, J=8.8Hz) 8.25 (1H, s) 8.44 (1H, d, J=3.6Hz)

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.59g, 0.90mmol) のメタノール (10ml)溶液に濃塩酸 (10ml)を滴下した。室温で 30 分撹拌後、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテル を加え、粉末状にし、グラスフィルターでろ取、ジエチルエーテル でよく洗浄し、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩 (0.49g, 87%) を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{37}N_3O_3S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 62..16; H, 6.32; N, 6.59

実測値: C, 62.10; H, 6.36; N, 6.58.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br)

3.89 (3H, s) 4.15 (2H, s) 4.42 (2H, s) 4.54 (2H, s) 7.19 (2H, d, J=9.0Hz) 7.26 (2H, d, J=8.4Hz) 7.48 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61-7.85 (5H, m) 7.91 (2H, d, J=9.2Hz) 8.23 (1H, d, J=8.2Hz) 8.57 (1H, s) 8.67 (1H, d, J=4.8Hz) 9.51 (3H, br)

実施例１４９

4-ブロモ-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) 4-ブロモ-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (4.0 g, 8.24mmol) のアセトニトリル溶液 (50ml) にトリエチルアミン (2.4ml, 17.2mmol) とp-ブロモベンゼンスルホニルクロライド (2.53g, 9.9mmol) を室温で加え、そのまま終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-ブロモ-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (4.48g, 77%) を褐色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.35 (4H, s) 4.40 (2H, s) 7.09 (2H, d, J=8.4Hz) 7.14-7.18 (1H, m) 7.28 (2H, d, J=8.4Hz) 7.42-7.54 (5H, m) 7.64-7.74 (4H, m) 8.27 (1H, d, J=2.2Hz) 8.45 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

2) 4-ブロモ-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

4-ブロモ-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.36g, 0.51mmol) のエタノール溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して析出した固

体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。4-ブロモ-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩 (0.33g, 96%) を無色固体として得た。

融点: 212-214℃

元素分析値 $C_{32}H_{34}N_3O_2SBr \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 55.26: H, 5.51: N, 6.04

実測値: C, 55.22: H, 5.67: N, 5.81.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.13 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.50 (2H, s) 4.62 (2H, s) 7.30 (2H, d, J=8.6Hz) 7.47 (2H, d, J=8.2Hz) 7.58 (2H, d, J=8.4Hz) 7.66 (2H, d, J=8.6Hz) 7.81-7.91 (5H, m) 8.37 (1H, d, J=7.8Hz) 8.59 (1H, s) 8.62 (1H, s).

実施例１５０

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.50g, 1.03mmol) の アセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.22ml, 1.58mmol) とp-フェニルベンゼンスルホニルクロライド (0.29g, 1.15mmol) を室温で加え、そのまま終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド (0.60g, 83%) を褐色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (6H, s) 7.10-7.17 (3H, m) 7.25-7.29 (2H, m) 7.40-7.51 (6H, m) 7.53-7.65 (2H, m) 7.74 (2H, d, J=8.0Hz) 7.94 (2H, d, J=8.6Hz) 8.29 (1H, d, J=1.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド (0.44g, 0.63mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素-酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩(0.39g, 92%) を無色固体として得た。

融点 : 224-229℃

元素分析値 $C_{38}H_{39}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 66.75; H, 6.19; N, 6.15

実測値: C, 66.81; H, 6.23; N, 6.09.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.13 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.53 (2H, s) 4.65 (2H, s) 7.31-7.36 (2H, m) 7.45-7.75 (11H, m) 7.81-7.95 (3H, m) 8.02-8.08 (2H, m) 8.38-8.42 (1H, m) 8.60 (2H, s)

実施例１５１

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-フェノキシベンゼンスルホニルクロライ(3.67mmol) の入ったフラスコに、別

途調製した、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.49g, 1mmol) とトリエチルアミン (1.4ml, 10mmol) の アセトニトリル (10ml)溶液をピペットを用いて加え、室温で１０分撹拌した。飽和重曹水で反応を終了させた後、水層を酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=3:1 － 2:1 － 1:1) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド(0.37g, 52%) を赤色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.35 (4H, s) 4.40 (2H, s) 7.02-7.15 (7H, m) 7.18 (1H, d, J=2.6Hz) 7.28 (2H, d, J=8.8Hz) 7.36-7.56 (7H, m) 7.81 (2H, d, J=11.8Hz) 8.26 (1H, d, J=2.2Hz) 8.45 (1H, dd, J=1.8, 4.6Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド･二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.25g, 0.37mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して粉末とし、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド･二塩酸塩 (0.20g, 83%) を淡赤色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{39}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 69.63: H, 6.44: N, 6.25

実測値: C, 69.86: H, 6.69: N, 6.20.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.72 (2H, s) 4.76 (2H, s) 7.01-7.09 (4H, m) 7.15-7.23 (1H, m) 7.34-7.46 (4H, m) 7.56-7.60 (1H, m) 7.65-7.71 (7H, m) 7.94 (1H, m)

8.42 (1H, br) 8.77 (1H, s) 8.80 (1H, s) 9.44 (2H, s)

実施例１５２

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4'-フルオロ-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tertブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4'-フルオロ-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

4-ブロモ-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.70g, 0.99mmol) のトルエン溶液 (5ml) に水 (5ml)、炭酸ナトリウム (0.21g, 1.98mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.060g, 0.05mmol)、p-フルオロフェニルボロン酸 (0.17g, 1.19mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、80℃で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1 － 1:1) で精製し、N-({4'-[(N-tertブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4'-フルオロ-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド (0.71g, 99%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (6H, m) 7.10-7.29 (8H, m) 7.41-7.47 (4H, m) 7.52-7.63 (3H, m) 7.69 (2H, d, J=8.8Hz) 7.93 (2H, d, J=8.4Hz) 8.28 (1H, d, J=1.8Hz) 8.45 (1H, d, J=1.4, 5.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4'-フルオロ-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tertブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4'-フルオロ-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニ

ル]-4-スルホンアミド（0.61g, 0.85mmol）のエタノール溶液（5ml）に４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して析出した固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4'-フルオロ-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩（0.52g, 88%）を無色固体として得た。

融点：235-239℃

元素分析値 $C_{38}H_{38}N_3O_2SF \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C, 65.04: H, 5.89: N, 5.99

実測値：C, 64.94: H, 5.81: N, 5.92.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.29 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.52 (2H, s) 4.64 (2H, s) 7.23 (2H, d, J=8.6Hz) 7.32 (2H, d, J=8.4Hz) 7.46 (2H, d, J=8.4Hz) 7.57 (2H, d, J=8.0Hz) 7.64 (2H, d, J=8.4Hz) 7.72-7.91 (5H, m) 8.04 (2H, d, J=8.4Hz) 8.38 (1H, d, J=8.2Hz) 8.58 (1H, s) 8.61 (1H, s).

実施例１５３

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

4-ブロモ-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド（0.50g, 0.71mmol）のトルエン溶液（5ml）に水（5ml）、炭酸ナトリウム（0.15g, 1.42mmol）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.041g, 0.04mmol）、p-トリフルオロメチルフェニルボロン酸（0.17g, 0.85mmol）を順に加え、窒素雰囲気下、80℃で15時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3:1－1:1）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド（0.44g, 81%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (6H, m) 7.10-7.18 (8H, m) 7.28 (2H, d, J=6.6Hz) 7.41-7.47 (4H, m) 7.54 (1H, dt, J=2.0, 7.8Hz) 7.69-7.77 (6H, m) 7.96 (2H, d, J=8.4Hz) 8.29 (1H, d, J=2.2Hz) 8.45 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド（0.34g, 0.44mmol）のエタノール溶液(5ml)に４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して析出した固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩（0.29g, 88%）を無色固体として得た。

融点：235-237℃

元素分析値 $C_{39}H_{38}F_3N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C, 62.31; H, 5.50; N, 5.59

実測値：C, 62.42; H, 5.41; N, 5.35.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.14 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.54 (2H, s) 4.66 (2H, s) 7.33 (2H, d, J=8.4Hz) 7.47 (2H, d, J=8.6Hz) 7.56 (2H, d, J=8.4Hz) 7.65 (2H, d, J=8.8Hz) 7.80-8.01 (7H, m) 8.10 (2H, d, J=8.6Hz) 8.38 (1H, d, J=8.2Hz)

実施例１５４

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(2-フリル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(2-フリル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-ブロモ-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.86g, 1.22mmol) とトリ-n-ブチル(2-フリル)スタナン (0.48g, 1.34mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) に テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.070g, 0.061mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で２０時間還流した。飽和重曹水で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1 － 3:1 － 3:4)で精製した。N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(2-フリル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.75g, 89%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.36 (4H, s) 4.39 (2H, m) 6.54 (1H, ddd, J=0.8, 2.0, 3.4Hz) 6.84 (1H, d, J=3.2Hz) 7.08-7.17 (3H, m) 7.25-7.26 (2H, m) 7.29-7.56 (10H, m) 7.80 (2H, d, J=8.4Hz) 7.88 (2H, d, J=8.8Hz) 8.26 (1H, d, J=1.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.0, 4.6Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(2-フリル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(2-フリル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド(0.58g, 0.84mmol) のエタノール溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して析出した固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シク

ロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(2-フリル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩(0.33g, 96%) を無色固体として得た。

融点: 235-237℃

元素分析値 $C_{36}H_{35}N_3O_3S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 64.37; H, 5.70; N, 6.26

実測値: C, 64.40; H, 5.84; N, 6.22.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.14 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.51 (2H, s) 4.63 (2H, s) 6.61 (1H, dd, J=1.8, 3.6Hz) 7.05 (1H, d, J=3.4Hz) 7.32 (2H, d, J=8.2Hz) 7.46 (2H, d, J=8.4Hz) 7.57 (2H, d, J=8.4Hz) 7.64 (2H, d, J=8.4Hz) 7.69 (1H, d, J=1.0Hz) 7.84 (1H, dd, J=5.4, 7.6Hz) 7.98 (4H, s) 8.39 (1H, d, J=8.0Hz) 8.59 (1H, s) 8.62 (1H, s)

実施例１５５

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンゼンスルホンアミド

4-ブロモ-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.70, 0.99mmol) とトリ-n-ブチル(2-チエニル)スタナン(0.41g, 1.09mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.058g) を加え、アルゴン雰囲気下で２０時間還流した。飽和重曹水で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1 － 2:3)で精製した。N-({4'-[(N-tertブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンゼンスルホンアミド

(0.71g, 99%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.37 (6H, s) 7.09-7.17 (4H, m) 7.26-7.29 (2H, m) 7.40-7.47 (6H, m) 7.51-7.55 (1H, m) 7.75 (2H, d, J=8.4Hz) 7.87 (2H, d, J=8.8Hz) 8.28 (1H, d, J=2.2Hz) 8.45 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tertブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンゼンスルホンアミド (0.59g, 0.83mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して析出した固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩 (0.47g, 83%) を無色固体として得た。

融点: 237-244℃

元素分析値 $C_{36}H_{37}N_3O_2S_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 62.69: H, 5.85: N, 6.09

実測値: C, 62.76: H, 5.91: N, 6.03.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (1H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.1-2.3 (2H, m) 3.29 (1H, br) 4.26 (2H, s) 4.51 (2H, s) 4.63 (2H, s) 7.18 (1H, dd, J=3.6, 5.0Hz) 7.32 (2H, d, J=8.0Hz) 7.46 (2H, d, J=8.0Hz) 7.54-7.65 (6H,m) 7.81-8.00 (5H,m) 8.40 (1H, d, J=8.4Hz) 8.59-8.62 (2H,m)

実施例１５６

N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオ

ロメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.75g, 1.51mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.42ml, 3.02mmol), p-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド (0.56g, 2.27mmol) を氷冷下で加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=2:1 － 1:1) で精製し、N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(0.72g, 68%) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.8-1.0 (2H, m) 1.0-1.8 (18H, m) 3.03 (2H, br) 4.39 (4H, s) 4.47 (2H, d, J=6.2Hz) 7.08-7.18 (4H, m) 7.26-7.27 (1H, m) 7.40-7.53 (5H, m) 7.80 (2H, d, J=8.2Hz) 8.00 (2H, d, J=8.0Hz) 8.31 (1H, s) 8.47 (1H, d, J=4.0Hz).

2) N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド･二塩酸塩

N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.57g, 0.81mmol) の酢酸エチル溶液 (3ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (7ml) を滴下し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣の固体をジエチルエーテルを用いてろ取し、ジエチルエーテルでよく洗浄し、乾燥して N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド･二塩酸塩 (0.53g, 96%) を無色固体として得た。

融点 : 210-214℃

元素分析値 $C_{34}H_{36}N_3O_2SF_3 \cdot 2HCl$ として

計算値: C, 60.00; H, 5.63; N, 6.17

実測値: C, 59.75; H, 5.72; N, 6.06.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.8-1.4 (5H, m) 1.6-1.9 (6H, m) 2.70 (2H, s) 4.14 (2H, s) 4.52 (2H, s) 4.65 (2H, s) 7.27 (2H, d, J=8.0Hz) 7.63-7.80 (5H, m) 8.05 (2H, d, J=8.4Hz) 8.19 (3H, d, J=8.4Hz) 8.58 (1H, s) 8.65 (1H, d, J=5.4Hz) 9.45 (2H, br)

実施例１５７

N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.79g, 1.59mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.45ml, 3.18mmol), p-メトキシベンゼンスルホニルクロライド (0.50g, 2.40mmol) を氷冷下で加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=3:2 － 1:1 － 1:2) で精製し、N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド(0.72g, 68%) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.8-1.0 (2H, br) 1.0-1.8 (18H, m) 1.36 (9H, s) 3.05 (2H, br) 3.89 (3H, s) 4.33 (4H, s) 4.49 (2H, br) 7.01 (2H, d, J=8.8Hz) 7.09-7.16 (3H, m) 7.26-7.29 (1H, br) 7.40-7.54 (5H, m) 7.82 (2H, d, J=9.0Hz) 8.25 (1H, d, J=1.4Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

2) N-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

N-[(4'-{[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチ

ル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.58g, 0.87mmol) の酢酸エチル溶液 (3ml) に4規定塩化水素ー酢酸エチル (7ml) を滴下し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣の固体をジエチルエーテルを用いてろ取し、ジエチルエーテルでよく洗浄し、乾燥してN-[(4'-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩(0.52g, 93%) を無色固体として得た。

融点 : 173-175℃

元素分析値 $C_{34}H_{39}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 62.66; H, 6.50; N, 6.45

実測値: C, 62.35; H, 6.52; N, 6.32.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.8-1.4 (5H, m) 1.6-1.9 (6H, m) 2.71 (2H, s) 3.89 (3H, s) 4.14 (2H, s) 4.40 (2H, s) 4.50 (2H, s) 7.19 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26 (2H, d, J=8.2Hz) 7.49 (2H, d, J=8.2Hz) 7.65 (4H, s) 7.73 (1H, dd, J=5.8, 8.0Hz) 7.90 (2H, d, J=8.4Hz) 8.10 (1H, d, J=8.0Hz) 8.51 (1H, s) 8.62 (1H, d, J=5.0Hz) 9.30 (2H, s)

実施例１５８

N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.60g, 1.2mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.51ml, 3.6mmol), p-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド (0.59g, 2.4mmol) を氷冷下で加え、室温で17時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウム乾燥で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 ー 1:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-

ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.53g, 63%) を淡黄色固体として得た。

融点 : 134-135℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (12H, m) 1.35 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39 (6H, s) 7.09 (2H, d, J=8.2Hz) 7.16-7.19 (1H, m) 7.26-7.31 (2H, m) 7.41-7.48 (5H, m) 7.79 (2H, d, J=8.4Hz) 7.97 (2H, d, J=8.4Hz) 8.30 (1H, s) 8.47 (1H, d, J=4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.34g, 0.48mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (5ml) を滴下し、室温で３０分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、生じた結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩 (0.31g, 95%) を淡黄色固体として得た。

融点: 225-233℃

元素分析値 $C_{34}H_{36}N_3O_2SF_3 \cdot 2HCl$ として

計算値: C, 60.00: H, 5.63: N, 6.17

実測値: C, 59.70: H, 5.77: N, 6.29.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.2-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.12 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.51 (2H, s) 4.63 (2H, s) 7.26 (2H, d, J=8.0Hz) 7.48 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61-7.77 (6H, m) 8.04 (2H, d, J=8.4Hz) 8.06 (1H, s) 8.18 (2H, d, J=8.0Hz) 8.56 (1H, s) 8.64 (1H, d, J=5.0Hz) 9.33 (2H, s)

実施例１５９

N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-

メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (0.61g, 1.23mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.52ml, 3.69mmol), p-メトキシベンゼンスルホニルクロライド (0.51ml, 2.46mmol) を氷冷下で加え、室温で17時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 － 1:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.57g, 69%) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (12H, m) 1.36 (9H, s) 3.89 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.32 (4H, s) 4.37 (2H, br) 7.00 (2H, d, J=9.0Hz) 7.08-7.17 (3H, m) 7.26-7.31 (2H, m) 7.41-7.54 (5H, m) 7.82 (2H, d, J=9.2Hz) 8.25 (1H, d, J=1.8Hz) 8.45 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz)

2) N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド(0.49g, 0.73mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (5ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、生じた結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩(0.43g, 92%) を淡黄色固体として得た。

融点: 174-182℃

元素分析値 $C_{34}H_{39}N_3O_3S \cdot 2HCl$ として

計算値: C, 63.54: H, 6.43: N, 6.54

実測値: C, 63.38: H, 6.45: N, 6.67.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.2-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.12 (1H, s) 3.89 (3H, s) 4.15 (2H, s) 4.41 (2H, s) 4.52 (2H, s) 7.19 (2H, d, J=9.2Hz) 7.26 (2H, d, J=8.2Hz) 7.49 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61-7.81 (5H, m) 7.90 (2H, d, J=8.8Hz) 8.18 (1H, d, J=8.0Hz) 8.54 (1H, s) 8.64 (1H, d, J=5.6Hz) 9.35 (2H, br)

実施例１６０

N-ベンジル-N-[4-(4'-シクロヘキシルアミノメチル)ビフェニルメチル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

1) N-ベンジル-N-[4-[4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニルメチル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

4-[(tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノ]メチル-4'-ベンジルアミノメチル-1,1'-ビフェニル(0.7g,1.44mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液に、トリエチルアミン(0.26ml, 1.88mmol)と4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド(0.39g, 1.59mmol)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を硫酸水素カリウム水溶液と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、N-ベンジル-N-[4-[4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(0.93g, 93%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.85(19H,m), 3.90-4.20(1H,m), 4.40(6H,s), 7.00-7.18(4H,m), 7.20-7.38(5H,m), 7.40-7.58(4H,m), 7.74(2H,d,J=8.8Hz), 7.92(2H,d,J=8.8Hz).

2) N-ベンジル-N-[4-(4'-シクロヘキシルアミノメチル)ビフェニルメチル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

N-ベンジル-N-[4-[4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-メチル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(0.78g, 1.13mmol)の4規定 塩化水素/酢酸エチル(15ml)に溶解し、室温で30分間撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加えて、析出した結晶を濾取して、N-ベンジル-N-[4-(4'-シクロヘキシルアミノメチル)ビフェニルメチル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド・塩酸塩(0.65g, 92%)を得た。

融点236-240℃.

元素分析値 $C_{34}H_{35}F_3N_2O_2S \cdot HCl$として、

計算値: C, 64.90; H, 5.77; N, 4.45

実測値: C, 64.81; H, 5.73; N, 4.60.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.05-1.90(8H,m), 2.10-2.25(2H,m), 2.90-3.10(1H,m), 4.18 (2H,brs), 4.42(4H,s), 7.10-7.30(7H,m), 7.53(2H,d,J=7.0Hz), 7.67(4H,s), 7.96 (2H, d,J=8.0Hz), 8.09(2H,d,J=8.0Hz), 9.20(2H,br,NH_2^+).

実施例１６１

N-ベンジル-N-[4-(4'-シクロヘキシルアミノメチル)ビフェニルメチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

1) N-ベンジル-N-[4-[4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニルメチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

N-ベンジル-4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-メチルアミン(0.7g,1.44mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液に、トリエチルアミン(0.26ml, 1.88mmol)と4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(0.33g, 1.59mmol)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を硫酸水素カリウム水溶液と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、N-ベンジル-N-[4-[4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニルメチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(0.80g, 85%)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.85(19H,m), 3.88(3H,s), 3.90-4.20(1H,m),

4.34(4H,s), 4.40 (2H,s), 6.93-7.05(2H,m), 7.05-7.18(4H,m), 7.18-7.37(5H,m), 7.40-7.55(4H,m), 7.75-7.90(2H,m).

2) N-ベンジル-N-[4-(4'-シクロヘキシルアミノメチル)ビフェニルメチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

N-ベンジル-N-[4-[4'-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニルメチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(0.65g, 0.99mmol)の4規定 塩化水素/酢酸エチル(15ml)に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加えて、析出した結晶を濾取して、N-ベンジル-N-[4-(4'-シクロヘキシルアミノメチル)ビフェニルメチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩(0.53g, 90%)を得た。

融点224-228℃.

元素分析値 $C_{34}H_{38}N_2O_3S \cdot HCl$として、

計算値: C, 69.07; H, 6.65; N, 4.74

実測値: C, 68.88; H, 6.53; N, 4.86.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.10-1.90(8H,m), 2.10-2.25(2H,m), 2.90-3.10(1H,m), 3.87(3H,s), 4.19(2H,brs), 4.30(4H,s), 7.05-7.35(11H,m), 7.54(2H,d,J=7.8Hz), 7.60-7.80(4H,m), 7.84(2H,d,J=9.0Hz), 9.08(2H,br,NH_2^+).

実施例１６２

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-2-ピリジンアミン (0.22g, 0.47mmol) のトルエン溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.65ml, 4.66mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (85mg, 0.70mmol) p-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド (0.17g, 7.0mmol) を氷冷下で加え、終夜加熱還流した。反応混合物を室温にま

で放冷した後に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1 － 4:1）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド（0.24g, 56%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.35 (9H, s) 4.37 (4H, s) 5.01 (2H, s) 7.10-7.16 (1H, m) 7.23-7.32 (2H, m) 7.34 (2H, d, J=8.0Hz) 7.43-7.62 (5H, m) 7.62-7.81 (6H, m).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド（0.18g, 0.265mmol）の酢酸エチル溶液（2ml）に４規定塩化水素－酢酸エチル（8ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣の固体をエタノール-ジエチルエーテルで再結晶してN-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩（0.09g, 52%）を無色固体として得た。

融点 234-241℃

元素分析値 $C_{32}H_{32}N_3O_2SF_3 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 61.93; H, 5.44; N, 6.77

実測値: C, 61.94; H, 5.71; N, 6.62.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.98 (1H, br) 4.16 (2H, s) 5.08 (2H, s) 7.24-7.36 (1H, m) 7.36 (2H, d, J=8.4Hz) 7.47 (1H, d, J=8.0Hz) 7.58-7.71 (6H, m) 7.84 (1H, dt, J=1.8, 5.4Hz) 7.92-7.98 (4H, m) 8.31-8.34 (1H, m) 9.08 (2H, br)

実施例１６３

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-

メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-2-ピリジンアミン (0.60g, 1.27mmol) のトルエン溶液 (10ml) にトリエチルアミン (3.1ml, 2.18mmol), p-メトキシベンゼンスルホニルクロライド (2.26g, 10.9mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (27mg, 0.22mmol) を氷冷下で加え、15 時間加熱還流した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=5:1) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド (0.63g, 43%) を赤色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.85 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.37 (2H, s) 5.00 (2H, s) 6.82-6.98 (3H, m) 7.03-7.09 (1H, m) 7.22-7.76 (11H, m) 8.28 (1H, d, J=4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド (0.50g, 0.74mmol) のエタノール溶液 (10ml) に濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をエタノール-ジエチルエーテルで固体を析出させ、これをろ取し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-メトキシ-N-(2-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩 (0.37g, 82%) を無色固体として得た。

融点 : 180-194℃

元素分析値 $C_{32}H_{36}N_3O_3S \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 65.46; H, 6.35; N, 7.16

実測値: C, 65.70; H, 6.13; N, 7.14.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.99 (1H, br) 3.84 (3H, s) 4.17 (2H, s) 5.05 (2H, s) 7.10 (2H, d, J=8.8Hz) 7.21 (1H, dd, J=4.8, 7.4Hz) 7.36 (2H, d, J=8.2Hz) 7.50 (1H, d, J=8.0Hz) 7.58-7.71 (8H, m) 7.81 (1H, m) 8.30 (1H, d, J=3.0Hz) 9.04 (2H, s)

実施例１６４

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-メチル-3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.47g, 0.94mmol) のアセトニトリル (10ml)溶液にトリエチルアミン (0.40ml, 2.86mmol), 4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド (0.35g, 1.43mmol)を加えて室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン=5:2 ー 1:1)で精製してN-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.61g, 92%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 2.49 (3H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.35 (2H, s) 4.38 (4H, s) 7.01 (1H, d, J=8.2Hz) 7.10 (2H, d, J=8.4Hz) 7.26-7.31 (2H, m) 7.37-7.48 (6H, m) 7.78 (2H, d, J=8.0Hz) 7.86 (2H, d, J=8.0Hz) 8.15 (1H, d, J=2.2Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホ

ンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.57g, 0.83mmol) のエタノール溶液 (10ml) に濃塩酸 (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をエタノール-ジエチルエーテルで固体を析出させ、これをろ取し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩 (0.42g, 93%) を無色固体として得た。

融点 : 241-249℃

元素分析値 $C_{34}H_{36}N_3O_2SF_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 59.21: H, 5.70: N, 6.09

実測値: C, 58.92: H, 5.65: N, 6.02.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.55 (3H, s) 2.96 (1H, br) 4.17 (2H, s) 4.50 (2H, s) 4.58 (2H, s) 7.26 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61-7.67 (5H, m) 8.02-8.06 (3H, m) 8.17 (2H, d, J=8.0Hz) 8.40 (1H, s) 9.30 (2H, s)

実施例１６５

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)(フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)(フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.50g, 1.03mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.44ml, 3.15mmol) とベンジルスルホニルクロライド (0.30g, 1.55mmol) を室温で加え、そのまま３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（ヘキサン:酢酸エチル=2:1 - ヘキサン:アセトン=3:2)で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)(フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド（0.43g, 65%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-2.0 (10H, m) 1.40 (9H, s) 4.10 (2H, s) 4.17 (2H, s) 4.25 (2H, s) 4.41 (2H, s) 7.15-7.37 (10H, m) 7.47-7.62 (5H, m) 8.37 (1H, s) 8.48 (1H, s).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)(フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)(フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド（0.41g, 0.64mmol）のエタノール溶液（5ml）に４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して析出した粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)(フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩（0.31g, 79%）を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{37}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 63.76; H, 6.49; N, 6.76

実測値: C, 63.50; H, 6.82; N, 6.73.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.1-1.8 (8H, m) 2.1-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.37 (2H, s) 4.52 (2H, s) 4.75 (2H, s) 7.27 (2H, d, J=8.0Hz) 7.42-7.49 (7H, m) 7.61-7.76 (5H, m) 8.14 (1H, d, J=8.0Hz) 8.52 (1H, s) 8.61 (1H, d, J=5.6Hz) 9.44 (2H, s)

実施例１６６

(4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩

1) (4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メ

タンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(1.80g, 3.71mmol) のアセトニトリル溶液 (20ml) にトリエチルアミン (0.78ml, 5.59mmol) とp-ブロモベンジルスルホニルクロライド (1.10g, 4.08mmol) を室温で加え、そのまま３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1 - ヘキサン:アセトン=1:1)で精製し、(4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド (2.17g, 79%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.38 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.12 (2H, s) 4.16 (2H, s) 4.21 (2H, s) 4.41 (2H, s) 7.01 (2H, d, J=8.4Hz) 7.20-7.32 (5H, m) 7.42-7.64 (7H, m) 8.44 (1H, s) 8.53 (1H, d, J=3.2Hz).

2) (4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド･二塩酸塩

(4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド (0.40g, 0.54mmol) のエタノール溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して析出した粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。(4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド･二塩酸塩 (0.31g, 81%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{33}H_{38}BrN_3O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 55.70; H, 5.95; N, 5.91

実測値: C, 55.59; H, 6.13; N, 5.75

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.95 (1H, br)

4.17 (2H, s) 4.40 (2H, s) 4.53 (2H, s) 4.75 (2H, s) 7.27 (2H, d, J=8.0Hz) 7.42-7.50 (4H, m) 7.63-7.75 (7H, m) 8.13 (1H, d, J=8.6Hz) 8.61 (1H, d, J=5.2Hz) 9.40 (2H, br).

実施例１６７

[1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩

1) [1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド

(4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド (0.53g, 0.72mmol) のトルエン溶液 (5ml) に水 (5ml)、炭酸ナトリウム (0.16g, 1.44mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (42mg, 0.036mmol)、フェニルボロン酸 (0.11g, 0.86mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、80℃で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=2:1 - ヘキサン : アセトン=3:2) で精製し、[1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド (0.47g, 89%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.16 (2H, s) 4.23 (2H, s) 4.29 (2H, s) 4.41 (2H, s) 7.17-7.64 (19H, m) 8.41 (1H, d, J=2.0Hz) 8.50 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz).

2) [1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩

[1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)

メタンスルホンアミド（0.36g, 0.46mmol）のエタノール溶液（5ml）に４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じた粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。

[1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩（0.35g, 85%）を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{39}H_{41}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 1.25H_2O$ として

計算値: C, 65.86; H, 6.45; N, 5.91

実測値: C, 65.85; H, 6.58; N, 5.86.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.94 (1H, s) 3.15 (2H, s) 3.42 (2H, s) 4.55 (2H, s) 4.78 (2H, s) 7.27 (2H, d, J=8.4Hz) 7.35-7.77 (16H, m) 8.13 (1H, d, J=7.8Hz) 8.55 (1H, s) 8.60 (1H, d, J=5.2Hz) 9.37 (2H, br)

実施例１６８

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メタンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メタンスルホンアミド

(4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド （0.53g, 0.72mmol）のトルエン溶液（5ml）に水（5ml)、炭酸ナトリウム（0.16g, 1.44mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（42mg, 0.036mmol)、p-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸（0.17g, 0.864mmol）を順に加え、窒素雰囲気下、80℃で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1 → ヘキサン：アセトン=3:2）を行い、原料と目的物の混合物

を得た。この混合物を再度、全く同様の条件で反応を繰り返し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1 ー ヘキサン：アセトン=3:2)で精製することにより、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メタンスルホンアミド(0.39g, 72%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.19 (2H, s) 4.25 (2H, s) 4.28 (2H, s) 4.41 (2H, s) 7.19-7.36 (7H, m) 7.48-7.69 (11H, m) 8.43 (1H, d, J=2.2Hz) 8.52 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メタンスルホンアミド･二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メタンスルホンアミド (0.36g, 0.46mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素ー酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じた粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メタンスルホンアミド･二塩酸塩(0.29g, 83%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{40}H_{40}F_3N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 62.01; H, 5.72; N, 5.42

実測値: C, 61.97; H, 5.94; N, 5.29.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.93 (1H, s) 4.14 (2H, s) 4.44 (2H, s) 4.57 (2H, s) 4.81 (2H, s) 7.29 (2H, d, J=8.4Hz) 7.48 (2H, d, J=8.2Hz) 7.64-7.81 (7H, m) 7.81-7.86 (4H, m) 7.96 (2H, d, J=8.0Hz) 8.14 (1H, d, J=8.0Hz) 8.55 (1H, s) 8.60 (1H, d, J=5.0Hz) 9.40 (2H, br) 7.96 (2H, d, J=8.0Hz) 8.14 (1H, d, J=8.0Hz) 8.55

(1H, s) 8.60 (1H, d, J=5.0Hz) 9.40 (2H, br)

実施例１６９

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)[4-(2-フリル)フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)[4-(2-フリル)フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド

(4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド (0.34g, 0.461mmol) と トリ-n-ブチル(2-フリル)スタナン (0.20g, 0.56mmol) の テトラヒドロフラン溶液 (5ml) に テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.027g) を加え、アルゴン雰囲気下で終夜還流した。飽和重曹水で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1 － ヘキサン : アセトン=3:2)で精製した。N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)[4-(2-フリル)フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド (0.22g, 68%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.40 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.41 (2H, s) 4.20 (2H, s) 4.26 (2H, s) 4.41 (2H, s) 6.48 (1H, dd, J=1.8, 3.2Hz) 6.68 (1H, d, J=3.4Hz) 7.14-7.32 (7H, m) 7.48-7.64 (8H, m) 8.41 (1H, s) 8.49 (1H, d, J=42Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)[4-(2-フリル)フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)[4-(2-フリル)フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド (0.19g, 0.27mmol) のエタノール溶液 (5ml) に ４規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮

して生じた粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)[4-(2-フリル)フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド・二塩酸塩(0.15g, 82%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{39}N_3O_3S \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 62.97; H, 6.28; N, 5.95

実測値: C, 62.73; H, 6.23; N, 5.73.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, s) 4.15 (2H, s) 4.39 (2H, s) 4.51 (2H, s) 4.75 (2H, s) 6.62 (1H, dd, J=1.8, 3.2Hz) 7.02 (1H, d, J=3.0Hz) 7.26 (2H, d, J=8.0Hz) 7.46 (2H, d, J=8.4Hz) 7.52 (2H, d, J=8.4Hz) 7.59-7.79 (8H, m) 8.12 (1H, d, J=8.4Hz) 8.58 (1H, d, J=5.0Hz) 9.32 (2H, br)

実施例１７０

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4-(2-チエニル)フェニル]メタンスルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4-(2-チエニル)フェニル]メタンスルホンアミド

(4-ブロモフェニル)-N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)メタンスルホンアミド (0.34g, 0.461mmol) とトリ-n-ブチル(2-チエニル)スタナン (0.21g, 0.56mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.027g, 0.023mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で終夜還流した。飽和重曹水で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1 － ヘキサン : アセトン=2:1)で精製した。N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4-(2-チエニル)フェニル]メタンスルホンアミド (0.22g, 66%) を無色非結晶性粉

末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.14 (2H, s) 4.22 (2H, s) 4.25 (2H, s) 4.41 (2H, s) 7.06-7.11 (1H, m) 7.15-7.35 (9H, m) 7.48-7.64 (7H, m) 8.42 (1H, s) 8.50 (1H, d, J=5.2Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4-(2-チエニル)フェニル]メタンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4-(2-チエニル)フェニル]メタンスルホンアミド (0.21g, 0.29mmol) のエタノール溶液 (5ml) に 4規定塩化水素－酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じた粉末をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[4-(2-チエニル)フェニル]メタンスルホンアミド・二塩酸塩 (0.15g, 74%) を無色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{39}N_3O_2S_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 62.35; H, 6.08; N, 5.90

実測値: C, 61.99; H, 6.09; N, 5.67.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.94 (1H, s) 4.15 (2H, s) 4.42 (2H, s) 4.56 (2H, s) 4.77 (2H, s) 7.15 (1H, t, J=4.4Hz) 7.22 (2H, d, J=8.0Hz) 7.29-7.78 (13H, m) 8.18 (1H, d, J=8.0Hz) 8.56 (1H, s) 8.62 (1H, d, J=4.8Hz) 9.44 (2H, br)

実施例１７１

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-フリル

メチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル（1.30g, 2.74mmol）のアセトニトリル溶液（10ml）にトリエチルアミン（0.58ml, 4.11mmol）とp-フェニルベンゼンスルホニルクロライド（0.84g, 3.29mmol）を室温で加え、そのまま２時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル=5:1 - 3:1)で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド（1.99g, 100%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40, 4.42 (6H, each s) 6.07 (1H, d, J=2.8Hz) 6.20 (1H, dd, J=1.8, 3.2Hz) 7.17-7.19 (1H, m) 7.25-7.71 (14H, m) 7.82-7.90 (3H, m).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(1.95g, 2.74mmol）のジクロロメタン溶液（20ml）に氷冷下でトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（0.75ml, 4.11mmol）を滴下し、0℃で１時間撹拌した。飽和重曹水を滴下して反応を終了させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム 、 クロロホルム:メタノール=40:1）を行った後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド（1.18g, 73%）を無色固体として得た。

融点: 254-260℃

元素分析値 $C_{37}H_{38}N_2O_3S \cdot 1/4H_2O$ として

計算値: C, 74.65; H, 6.52; N, 4.71

実測値: C, 74.66; H, 6.42; N, 4.60

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.4 (4H, m) 1.6-2.0 (6H, m) 2.54 (1H, br) 3.86 (2H, s) 4.40, 4.42 (4H, each s) 6.06-6.08 (1H, m) 6.20 (1H, dd, J=1.8, 2.8Hz) 7.18 (1H, dd, J=0.6, 2.4Hz) 7.34-7.70 (5H, m) 7.85 (2H, d, J=8.8Hz).

実施例１７２

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル-4'-[(2-フリルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (1.30g, 2.74mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (1.16ml, 8.22mmol) とp-フェノキシベンゼンスルホニルクロライド (1.10g, 4.11mmol) を室温で加え、そのまま終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1 － 3:1)で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド (1.93g, 99%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.9-4.1 (1H, br) 4.36, 4.38 (6H, each s) 6.07 (1H, dd, J=0.8, 3.2Hz) 6.23 (1H, dd, J=1.8, 3.2Hz) 6.96-7.08 (4H, m) 7.16-7.45 (8H, m) 7.50-7.71 (4H, m) 7.74 (2H, d, J=8.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド(1.88g, 2.66mmol) のジクロロメタン溶液 (20ml) に氷冷下でトリメチ

ルシリルトリフルオロメタンスルホネート（0.73ml，3.99mmol）を滴下し、0℃で１時間撹拌した。飽和重曹水を滴下して反応を終了させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム、クロロホルム:メタノール=40:1）を行った後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-フリルメチル)-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド（1.34g，83%）を無色固体として得た。

融点：96-97℃

元素分析値 $C_{37}H_{38}N_2O_4S$ として

計算値：C，73.24；H，6.31；N，4.62

実測値：C，72.98；H，6.41；N，4.56

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.4 (5H, m) 1.4-1.8 (3H, m) 1.8-2.0 (2H, m) 2.52 (1H, m) 3.86 (2H, s) 4.37, 4.38 (4H, each s) 6.07 (1H, d, J=2.8Hz) 6.23 (1H, dd, J=1.8, 2.8Hz) 6.97-7.08 (4H, m) 7.18-7.26 (2H, m) 7.33-7.44 (6H, m) 7.56-7.71 (4H, m) 7.72-7.78 (2H, m)

実施例１７３

4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル

4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル(4.0g，10.3mmol)のアセトニトリル(50ml)溶液に、4-ビフェニルスルホニル クロリド(3.11g，12.3mmol)とトリエチルアミン(2.15ml，15.4mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に飽和重曹水(100ml)を加えてクロロホルム(200,100ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル(4.63g，74%)を結晶として得た。

融点203-206℃.

元素分析値$C_{36}H_{35}N_3O_4S \cdot 0.5H_2O$として、

計算値: C,70.96; H,5.86; N, 6.90

実測値: C,70.86; H,5.73; N,6.98.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.49(9H,s,Bu^t), 4.40(4H,s), 7.15-7.30(3H,m), 7.40-7.60(10H,m), 7.76(2H,d,J=8.0Hz), 7.91(2H,d,J=8.0Hz), 7.99(2H,d,J=8.0Hz), 8.29(1H,brs), 8.35(1H,d,J=4.4Hz), 9.44(1H,s).

実施例１７４

N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

1) N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル (4.1g, 6.77mmol)のメタノール(50ml)溶液に濃塩酸(30ml)を加えて70℃で30分間撹拌した。反応液を減圧留去し、析出した結晶をメタノール-ジエチルエーテルを加えて濾取して、N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩(3.80g, 96%)を得た。

融点204-207℃.

元素分析値$C_{31}H_{27}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$として、

計算値: C,63.37; H,5.15; N, 7.15

実測値: C,63.20; H,5.23; N,7.23.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ:4.48(2H,s), 4.57(2H,s), 7.20-7.40(4H,m), 7.40-7.75(7H,m), 7.75-7.83(2H,m), 7.90-8.15(6H,m), 8.51(1H,d,J=5.0Hz).

2) N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩(0.87g,1.50mmol)とクロロホルム(30ml)、飽和重曹水(20ml)の混合液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド(0.24ml, 1.80mmol)を加えて室温で30分間撹拌した。クロロホルム層を分離し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.86g, 93%)を結晶として得た。

融点182-185℃.

元素分析値$C_{38}H_{37}N_3O_2S$として、

計算値: C,74.12; H,6.06; N, 6.82

実測値: C,73.85; H,5.99; N,6.92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.20-2.40(11H,m), 4.39(2H,s), 7.11(2H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.20(1H,m), 7.35-7.70(12H,m), 7.75(2H,d,J=8.0Hz), 7.94(2H,d,J=8.0Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例１７５

N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘプタンカルボキサミド

シクロヘプタンカルボン酸(0.41ml, 3.0mmol)と塩化チオニル(10ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(1滴)の混合液を60℃で１時間撹拌した後、減圧留去した。残留物をN-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩 (0.87g, 1.5mmol)とクロロホルム(20ml)、飽和重曹水(20ml)の混合液中に加えて、室温で１時間撹拌した。クロロホルム層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1)で精製して、N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘプタンカルボキサミド(0.80g, 84%)を結晶として得た。

融点187-188℃.

元素分析値$C_{39}H_{39}N_3O_3S\cdot 1/4H_2O$として、

計算値: C,73.85; H,6.28; N, 6.62

実測値: C,73.76; H,6.19; N,6.72.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.40-2.40(12H,m), 2.30-2.50(1H,m), 4.39(4H,s), 7.05-

7.25(4H,m), 7.35-7.70(12H,m), 7.94(2H,d,J=8.0Hz), 8.30-8.40(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例１７６

N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-シクロヘキシルアセトアミド

N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩(0.87g, 1.50mmol)とシクロヘキサン酢酸 (0.28g, 1.95mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.28g, 1.95mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g, 2.25mmol)、トリエチルアミン(0.87ml, 3.75mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)の混合液を60℃で６時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)で精製して、N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-シクロヘキシルアセトアミド(0.43g, 44%)を結晶として得た。

融点164-167℃.

元素分析値 $C_{39}H_{39}N_3O_3S \cdot H_2O$として、

計算値: C,72.30; H,6.38; N, 6.49

実測値: C,72.54; H,6.19; N,6.53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :0.90-1.90(11H,m), 2.24(2H,d,J=6.6Hz), 4.40(4H,s), 7.05-7.25(3H,m), 7.35-7.70(12H,m), 7.76(2H,d,J=8.4Hz), 7.96(2H,d,J=8.4Hz), 8.31(1H,brs), 8.40-8.50(1H,m).

実施例１７７

N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

2-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸(0.46g, 2.25mmol)と塩化チオニル(10ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(1滴)の混合液を60℃で１時間撹拌した後、減圧留去

した。残留物をN-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩 (0.87g, 1.5mmol)とクロロホルム(20ml)、飽和重曹水(10ml)の混合液中に加えて、室温で1時間撹拌した。クロロホルム層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1)で精製して、N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (0.80g, 84%)を結晶として得た。

融点187-188℃.

元素分析値$C_{40}H_{32}F_3N_3O_3S$ として、

計算値: C,69.45; H,4.66; N, 6.07

実測値: C,69.12; H,4.58; N,5.76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :3.92(2H,s), 4.39(4H,s), 7.05-7.20(3H,m), 7.12(1H,br), 7.35-7.70(11H,m), 7.70-7.80(3H,m), 7.93(2H,d,J=8.0Hz), 8.30(1H,br), 8.44(1H,d,J=4.4Hz).

実施例１７８

4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル

4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル (3.6g, 9.24mmol)のアセトニトリル(30ml)溶液に、4-フェノキシベンゼンスルホニル クロリド (3.10g, 11.6mmol)とトリエチルアミン (1.93ml, 13.9mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて酢酸エチル(150ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1)で精製して、4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル(4.74g, 78%)を結晶として得た。

融点120-122℃.

元素分析値$C_{36}H_{35}N_3O_5S \cdot 2H_2O$として、

計算値: C, 65.74; H,5.97; N, 6.39

実測値: C, 65.58; H,5.41; N,6.25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.53(9H,s,Bu^t), 4.34(4H,s), 6.56(1H,s), 7.00-7.30(8H,m), 7.35-7.60(9H,m), 7.81(2H,d,J=8.4Hz), 8.28(1H,brs), 8.45(1H,d,J=4.8Hz).

実施例１７９

N-(4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)-ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩(0.89g,1.50mmol)とクロロホルム(20ml)、飽和重曹水(10ml)の混合液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド(0.24ml, 1.80mmol)を加えて室温で30分間撹拌した。クロロホルム層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-(4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.86g, 91%)を結晶として得た。

融点168-170℃.

元素分析値$C_{38}H_{37}N_3O_2S$ として、

計算値: C,72.24; H,5.90; N, 6.60

実測値: C,72.06; H,5.79; N,6.76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.20-2.40(11H,m), 4.35(2H,s), 7.00-7.35(10H,m), 7.35-7.70(8H,m), 7.81(2H,d,J=8.8Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例１８０

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

1) 4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル

4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル(5.84g, 15.0mmol)のアセトニトリル(100ml)溶液に4-ブロモフェニルスルホニル クロリド (4.60g, 18mmol)とトリエチルアミン(3.14ml,

225mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に飽和重曹水(150ml)を加えて酢酸エチル(300ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製して、4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル(7.0g, 77%)を結晶として得た。

融点182-185℃.

元素分析値$C_{30}H_{30}BrN_3O_4S\cdot 0.5H_2O$として、

計算値: C,58.35; H,5.6; N, 6.80

実測値: C,58.10; H,4.97; N,6.69.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :1.54(9H,s,Bu^t), 4.35(4H,s), 6.55(1H,brs,NH), 7.08(2H,d, J=8.4Hz), 7.15(1H,dd,J=7.4,5.4Hz), 7.37-7.60(7H,m), 7.60-7.80(4H,m), 8.25-8.35 (1H,m), 8.47(1H,dd,J=4.8,1.8Hz).

2)N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-ブロモ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル (6.5g, 10.7mmol)のメタノール(50ml)溶液に濃塩酸(30ml)を加えて60℃で30分間撹拌した。反応液を減圧留去し、析出した結晶をメタノール-ジエチルエーテルを加えて濾取して、N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-ブロモ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩 (6.20g, 97%)を得た。

融点156-160℃(分解).

元素分析値 $C_{25}H_{22}BrN_3O_2S\cdot 2HCl\cdot H_2O$として、

計算値: C,50.86; H,4.27; N, 7.12

実測値: C,50.87; H,4.40; N,7.12.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ :4.45(2H,s), 4.56(2H,s), 7.25(2H,d,J=8.4Hz), 7.40(2H,d, J=8.4Hz), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 7.67(2H,d,J=8.4Hz), 7.60-7.80(1H,m), 7.90(4H,s), 8.13(1H,d,J=8.4Hz), 8.53(1H,brs), 8.65(1H,d,J=5Hz).

3) N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチ

ル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-ブロモ-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼン-スルホンアミド・二塩酸塩 (5.0g,8.51mmol)とクロロホルム(50ml)、飽和重曹水(30ml)の混合液に、シクロヘキサンカルボニル クロリド(1.48ml, 11.1mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。クロロホルム層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(4.52g, 85%)を結晶として得た。

融点233-234℃.

元素分析値$C_{32}H_{32}BrN_3O_3S$として、

計算値: C,62.13; H,5.21; N, 6.79

実測値: C,62.00; H,5.12; N,6.87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :1.20-2.40(11H,m), 4.35(4H,s), 7.09(2H,d,J=8.0Hz), 7.14(1H,dd, J=7.0,4.4Hz), 7.23(1H,s), 7.40-7.80(11H,m), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例１８１

N-(4'-{[{[4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

1) N-(4'-{[[(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.5g, 0.81mmol)と4-ホルミルフェニルボロン酸(0.145g, 0.97mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(28mg, 0.024mmol)、炭酸ナトリウム(0.17g, 1.62mmol)、トルエン(100ml)、水(20ml)の混合液を窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-(4'-{[[(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド (0.49g, 94%)を結晶として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.40(11H,m), 4.41(4H,s), 7.12(2H,d,J=8.4Hz), 7.15-7.25 (1H,m), 7.41(2H,d,J=8.0Hz), 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 7.50-7.65(4H,m), 7.78(4H,d, J=8.4Hz), 7.95-8.10(4H,m), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

2) N-(4'-{[{[4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-(4'-{[[(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド (0.49g, 0.76mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン (20ml-20ml)溶液に水素化ほう素ナトリウム(48mg, 1.14mmol)を加えて、2時間攪拌した。反応液に水(50ml)を加えて酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1/クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-(4'-{[{[4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.40g, 79%)を結晶として得た。

融点227-229℃.

元素分析値 $C_{39}H_{39}N_3O_4S\cdot H_2O$として、

計算値: C,70.56; H,6.23; N, 6.33

実測値: C,70.38; H,6.00; N,6.36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.20-2.40(11H,m), 4.38(2H,s), 4.44(2H,s), 4.79(2H,s), 7.09(2H,d,J=8.4Hz), 7.17(1H,dd,J=8.0,5.2Hz), 7.23(1H,br), 7.30-7.65(11H,m), 7.70(2H,d,J=8.4Hz), 7.88(2H,d,J=8.0Hz), 8.34(1H,d,J=2.2Hz), 8.40-8.50(1H,m).

実施例１８２

N-(4'-{[{[3'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

1) N-(4'-{[[(3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(1.0g, 1.62mmol)と3-ホルミルフェニルボロン酸 (0.29g, 1.94mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(56mg, 0.048mmol)、炭酸ナトリウム(0.34g, 3.24mmol)、トルエン(100ml)、水(20ml)の混合液を窒素雰囲気下、2時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製して、N-(4'-{[[(3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.89g, 84%)を結晶として得た。

融点122-125℃.

元素分析値$C_{39}H_{37}N_3O_4S \cdot 3/4H_2O$として、

計算値: C,71.26; H,5.90; N, 6.39

実測値: C,71.19; H,5.84; N,6.43.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.40(11H,m), 4.41(4H,s), 7.05-7.30(4H,m), 7.35-8.05(14H,

m), 7.99(1H,s), 8.30-8.40(1H,m), 8.46(1H,d,J=4.8Hz), 10.12(1H,s).

2) N-(4'-{[{[3'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-(4'-{[[(3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.60g, 0.93mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン (20ml-10ml)溶液に水素化

ほう素ナトリウム(51mg, 1.21mmol)を加えて、2時間攪拌した。反応液に水(50ml)を加えてクロロホルム(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1／クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-(4'-{[{[3'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-シクロヘキサンカルボキサミド(0.55g, 90%)を結晶として得た。

融点184-187℃.

元素分析値$C_{39}H_{39}N_3O_4S \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C,71.54; H,6.16; N, 6.42

実測値: C,71.25; H,6.19; N,6.41.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :1.20-2.40(11H,m), 4.39(2H,s), 4.42(2H,s), 4.79(2H,brs), 7.10(2H,d,J=8.4Hz), 7.17(1H,dd,J=7.0,4.8Hz), 7.23(1H,brs), 7.30-7.65(11H,m), 7.73(2H,d,J=8.8Hz), 7.90(2H,d,J=8.8Hz), 8.30-8.40(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例１８３

N-(4'-{[{[2'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

1) N-(4'-{[[(2'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド (1.0g, 1.62mmol)と2-ホルミルフェニルボロン酸 (0.29g, 1.94mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(56mg, 0.048mmol)、炭酸ナトリウム(0.34g, 3.24mmol)、トルエン(100ml)、水(20ml)の混合液を窒素雰囲気下、2時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフ

ィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1／クロロホルム:アセトン=2:1)で精製して、N-(4'-{[[(2'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.91g, 87%)を結晶として得た。

融点196-198℃.

元素分析値$C_{39}H_{37}N_3O_4S$として、

計算値: C,72.76; H,5.79; N, 6.53

実測値: C,72.52; H,5.97; N,6.54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.40(11H,m), 4.44(4H,s), 7.13(2H,d,J=8.4Hz), 7.10-7.30 (2H,m), 7.40-7.80(12H,m), 7.97(2H,d,J=8.4Hz), 8.00-8.15(1H,m), 8.30-8.40(1H,m), 8.40-8.55(1H,m), 9.98(1H,s).

2) N-(4'-{[{[2'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-(4'-{[[(2'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.60g, 0.93mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(20ml-10ml)溶液に水素化ほう素ナトリウム(51mg, 1.21mmol)を加えて、2時間攪拌した。反応液に水(50ml)を加えてクロロホルム(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1／1:1)で精製して、N-(4'-{[{[2'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]- 4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.56g, 93%)を結晶として得た。

融点183-185℃.

元素分析値$C_{39}H_{39}N_3O_4S$として、

計算値: C,72.53; H,6.09; N, 6.51

実測値: C,72.39; H,6.04; N,6.57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.20-2.40(11H,m), 3.48(1Hs,), 4.42(2H,s), 4.46(2H,s),

4.61(2H,s), 7.10-7.35(4H,m), 7.40-7.70(13H,m), 7.75-7.80(1H,m), 7.91(2H,d,J=8.8Hz), 8.35-8.45(1H,m).

実施例１８４

N-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロヘキサンカルボキサミド

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド (0.74g, 1.20mmol)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(0.27g, 1.44mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(41.6mg, 0.036mmol)、炭酸ナトリウム(0.25g, 2.40mmol)、トルエン(100ml)、水(20ml)の混合液を窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1／2:1)で精製して、N-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロヘキサンカルボキサミド(0.70g, 85%)を結晶として得た。

融点214-215℃.

元素分析値$C_{39}H_{36}F_3N_3O_3S$として、

計算値: C,68.50; H,5.31; N, 6.15

実測値: C,68.33; H,5.35; N,6.20.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.40(11H,m), 4.41(4H,s), 7.05-7.30(4H,m), 7.35-7.80 (13H,m), 7.97(2H,d,J=8.4Hz), 8.30-8.40(1H,m), 8.40-8.55(1H,m).

実施例１８５

N-{4'-[((3-ピリジルメチル){[2'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロヘキサンカルボキサミド

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.74g,

1.20mmol)と4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(0.27g, 1.44mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(41.6mg, 0.036mmol)、炭酸ナトリウム(0.25g, 2.40mmol)、トルエン(100ml)、水(20ml)の混合液を窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-{4'-[((3-ピリジルメチル){[2'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロヘキサンカルボキサミド (0.71g, 87%)を結晶として得た。

融点168-170℃.

元素分析値$C_{39}H_{36}F_3N_3O_3S$として、

計算値: C,68.50; H,5.31; N, 6.15

実測値: C,68.58; H,5.27; N,6.26.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.40(11H,m), 4.42(4H,s), 7.07(2H,d,J=8.4Hz), 7.10-7.40 (3H,m), 7.40-7.70(11H,m), 7.85-7.90(1H,m), 7.93(2H,d,J=8.4Hz), 8.30-8.40(1H,m), 8.40-8.55(1H,m).

実施例１８６

N-({4'-[(シクロペンチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロペンチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

N-({4'-[アミノメチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩 (1.0g, 1.63mmol) のメタノール溶液 (10ml) にシクロペンタノン (1.45ml, 16.3mmol)、塩化ナトリウム (3g)、トリエチルアミン (0.48ml, 3.42mmol)、酢酸 (1.87ml, 32.6mmol) を順に加え、室温で３０分撹拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.73g, 8.15mmol) を加え、３０分室温で撹拌した。その

後、反応混合物に飽和重曹水（20ml）、酢酸エチル（20ml）を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.72g, 3.26mmol）を加えて室温で２時間撹拌した。有機層を分離後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル=5:1 － 3:1 － 1:1）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロペンチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(0.65g, 55%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.41 (9H, s) 1.40-1.90 (8H, m) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (6H, s) 7.16-7.18 (3H, m) 7.25 (2H, d, J=8.6Hz) 7.42 (2H, d, J=5.8Hz) 7.47 (2H, d, J=6.4Hz) 7.54 (1H, dt, J=2.0, 8.2Hz) 7.73-7.79 (6H, m) 7.96 (2H, d, J=8.4Hz) 8.29 (1H, d, J=1.8Hz) 8.45 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロペンチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド･二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロペンチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(0.67g, 0.89mmol）の酢酸エチル溶液(5ml）に４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、再結晶（エタノール-エーテル）で精製し、N-({4'-[(シクロペンチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド･二塩酸塩（0.61g, 94%）を無色固体として得た。

融点: 259-261℃

元素分析値 $C_{38}H_{34}F_3N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 1.25H_2O$ として

計算値: C, 61.36; H, 5.04; N, 5.61

実測値: C, 61.26; H, 5.07; N, 5.19

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.4-2.1 (8H, m) 3.43 (1H, br) 4.13-4.15 (2H, m)

4.51 (2H, s) 4.61 (2H, s) 7.29 (2H, d, J=8.0Hz) 7.50 (2H, d, J=8.4Hz) 7.65-7.75 (5H, m) 7.89 (2H, d, J=8.4Hz) 8.00-8.14 (7H, m) 8.54 (1H, s) 8.62 (1H, d, J=4.8Hz) 9.46 (2H, br)

実施例１８７

N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

N-({4'-[アミノメチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(1.03g, 1.67mmol) のメタノール溶液 (15ml) にシクロヘプタノン (0.99ml, 8.35mmol)、塩化ナトリウム (5g)、トリエチルアミン (0.51ml, 3.67mmol)、酢酸 (0.96ml, 16.7mmol) を順に加え、室温で３０分撹拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.77g, 8.35mmol) を加え、３０分室温で撹拌した。その後、反応混合物に飽和重曹水 (30ml)、酢酸エチル (30ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.82g, 8.35mmol) を加えて室温で２時間撹拌した。有機層を分離後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 3:1 － 1:1)で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(0.82g, 63%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (21H, m) 4.0-4.2 (1H, br) 4.40 (6H, s) 7.10-7.18 (3H, m) 7.28 (2H, d, J=8.8Hz) 7.41-7.57 (5H, m) 7.74-7.77 (6H, m) 7.96 (2H, d, J=8.4Hz) 8.30 (1H, br) 8.46 (1H, d, J=4.4Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド (0.79g, 1.01mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に４規定塩化水素－酢酸エチル(10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、再結晶 (エタノール-エーテル) で精製し、N-({4'-[(シクロヘプチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩 (0.75g, 98%) を無色固体として得た。

融点: 276-279℃

元素分析値 $C_{40}H_{38}F_3N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 62.90; H, 5.41; N, 5.50

実測値: C, 62.58; H, 5.81; N, 5.13

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.2-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.13 (1H, s) 4.17 (2H, s) 4.51 (2H, s) 4.62 (2H, s) 7.29 (2H, d, J=8.4Hz) 7.49 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61-7.77 (5H, m) 7.89 (2H, d, J=8.4Hz) 8.00-8.17 (7H, m) 8.57 (1H, s) 8.64 (1H, d, J=5.4Hz) 9.31 (2H, br)

実施例１８８

N-({4'-[(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド・二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

N-({4'-[アミノメチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(1.5g, 2.44mmol) のメタノール溶液 (10ml) にシクロヘプタノン (0.36ml, 2.97mmol)、塩化ナトリウム (4g)、トリエチルアミン (0.72ml, 5.12mmol)、酢酸 (0.34ml, 5.86mmol) を順に加え、室温で３０分撹拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.04g, 4.88mmol) を加え、３０分室温で撹拌した。その後、反応混合

物に飽和重曹水（30ml）、酢酸エチル（30ml）を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(2.67g, 12.2mmol）を加えて室温で２時間撹拌した。有機層を分離後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1 － 1:1)で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド（0.41g, 22%）を無色結晶として得た。

融点 : 152-153℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.8-1.0 (2H, m) 1.15-1.29 (3H, m) 1.44-1.69 (15H, m) 3.03-3.06 (2H, m) 4.41 (4H, s) 4.48 (2H, br) 7.13-7.17 (3H, m) 7.24-7.28 (2H, m) 7.40-7.57 (5H, m) 7.69-7.79 (6H, m) 7.96 (2H, d, J=8.4Hz) 8.30 (1H, d, J=1.8Hz) 8.45 (1H, dd, J=1.8, 4.6Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド･二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(0.39g, 0.50mmol）の酢酸エチル溶液（5ml）に４規定塩化水素－酢酸エチル(10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、再結晶（エタノール-エーテル）で精製し、N-({4'-[(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド･二塩酸塩（0.36g, 95%）を無色固体として得た。

融点 : 268-269℃

元素分析値 $C_{40}H_{38}F_3N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 61.46; H, 5.54; N, 5.38

実測値: C, 61.79; H, 5.35; N, 5.00

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 0.8-1.4 (5H, m) 1.6-1.8 (6H, m) 2.73 (2H, s) 4.15 (2H, s) 4.51 (2H, s) 4.60 (2H, s) 7.28 (2H, d, J=8.2Hz) 7.50 (2H, d,

J=8.2Hz) 7.64-7.72 (5H, m) 7.89 (2H, d, J=8.8Hz) 7.99-8.11 (7H, m) 8.53 (1H, s) 8.61 (1H, d, J=5.6Hz) 9.24 (2H, br).

実施例１８９

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド・二塩酸塩

1) 4-{[[(3-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(1.32g, 2.74mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (1.14ml, 8.16mmol) とm-ブロモベンゼンスルホニルクロライド (1.05g, 4.08mmol) を室温で加え、３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 3:1 、ヘキサン:アセトン=3:2)で精製し、4-{[[(3-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.54g, 80%) を淡赤色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.37 (6H, s) 7.11 (2H, d, J=8.4Hz) 7.13-7.20 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz) 7.28 (2H, d, J=8.8Hz) 7.41-7.55 (6H, m) 7.71-7.81 (2H, m) 7.95-7.96 (2H, m) 8.28 (1H, d, J=2.0Hz) 8.47 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド

4-{[[(3-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (1.52g, 2.16mmol) のトルエン溶液 (10ml) に水 (10ml)、炭酸ナトリウム (0.46g, 4.32mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム

(0.13g, 0.108mmol)、フェニルボロン酸 (0.32g, 2.62mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、80℃で終夜時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1 、ヘキサン:アセトン=3:2) で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド (1.39g, 92%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39, 4.40 (6H, each s) 7.09-7.16 (3H, m) 7.27 (2H, d, J=7.8Hz) 7.36-7.65 (11H, m) 7.81-7.88 (2H, m) 8.04-8.06 (1H, m) 8.28 (1H, d, J=1.8Hz).

3) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド(1.35g, 1.92mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に４規定塩化水素ー酢酸エチル(10ml) を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、再結晶 (エタノール-エーテル) で精製し、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド・二塩酸塩 (1.24g, 96%) を無色固体として得た。

融点 : 305-306℃

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 66.08; H, 5.98; N, 6.08

実測値: C, 66.27; H, 5.87; N, 5.91

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.15-4.17 (2H, m) 4.52 (2H, s) 4.63 (2H, s) 7.28 (2H, d, J=8.0Hz) 7.41-7.82 (13H, m) 7.95-8.33 (4H, m) 8.56 (1H, s) 8.62 (1H, d, J=4.8Hz) 9.35 (2H, br)

実施例１９０

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-スルホンアミド・二塩酸塩

1) 4-{[[(2-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル (1.01g, 2.06mmol) のアセトニトリル溶液 (20ml) にトリエチルアミン (0.87ml, 6.18mmol) とo-ブロモベンゼンスルホニルクロライド (0.79g, 3.09mmol) を室温で加え、３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 2:1 － ヘキサン:アセトン=2:1 － 3:2)で精製し、4-{[[(2-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.67g, 47%) を淡赤色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.42 (4H, s) 4.47 (2H, s) 7.11 (2H, d, J=8.4Hz) 7.21 (1H, ddd, J=0.8, 4.8, 7.8Hz) 7.29 (2H, d, J=8.4Hz) 7.40-7.57 (7H, m) 7.78-7.83 (1H, m) 8.18-8.23 (1H, m) 8.26 (1H, d, J=2.2Hz) 8.50 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-スルホンアミド

4-{[[(2-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル (0.63g, 0.89mmol) のトルエン溶液 (10ml) に水 (10ml)、炭酸ナトリウム (0.19g, 1.79mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.051g, 0.045mmol)、フェニルボロン酸 (0.13g, 1.07mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、80℃で終夜時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル=2:1 、 ヘキサン:アセトン=3:2）で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-スルホンアミド（0.60g, 96%）を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 1.39 (9H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.39, 4.40 (6H, each s) 7.09-7.16 (3H, m) 7.27 (2H, d, J=7.8Hz) 7.36-7.65 (11H, m) 7.81-7.88 (2H, m) 8.04-8.06 (1H, m) 8.28 (1H, d, J=1.8Hz).

3) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-スルホンアミド･二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-スルホンアミド(0.58g, 0.826mmol）の酢酸エチル溶液（5ml）に４規定塩化水素－酢酸エチル（10ml）を滴下し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、再結晶（エタノール-エーテル）で精製し、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-スルホンアミド･二塩酸塩(0.48g, 86%）を無色固体として得た。

mp: 242-243℃

元素分析値 $C_{38}H_{39}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.75H_2O$ として

計算値: C, 66.32; H, 6.22; N, 6.11

実測値: C, 66.34; H, 6.22; N, 5.94

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 2.96 (1H, br) 4.15-4.17 (2H, m) 4.52 (2H, s) 4.63 (2H, s) 7.28 (2H, d, J=8.0Hz) 7.41-7.82 (13H, m) 7.95-8.33 (4H, m) 8.56 (1H, s) 8.62 (1H, d, J=4.8Hz) 9.35 (2H, br)

実施例１９１

N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド･二塩酸塩

1) N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチ

ル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド

4-[(N-シクロヘキシル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-4'-[(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル(0.71g, 1.46mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.61ml, 4.38mmol) とp-ネオペンチロキシベンゼンスルホニルクロライド (0.60g, 2.33mmol) を室温で加え、そのまま終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1 toヘキサン:アセトン=2:1 to 3:2)で精製し、N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.86g, 83%) を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.06 (9H, s) 1.22-1.75 (10H, m) 1.39 (9H, s) 3.67 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 4.32 (4H, s) 4.40 (2H, s) 7.00 (2H, d, J=8.8Hz) 7.09-7.16 (3H, m) 7.27 (2H, d, J=8.4Hz) 7.41-7.54 (5H, m) 7.80 (2H, d, J=8.8Hz) 8.25 (1H, d, J=1.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

2) N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩

N-({4'-[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.85g, 1.20mmol) の酢酸エチル溶液 (5ml) に4規定塩化水素ー酢酸エチル (10ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した後、結晶をろ取し、エーテルで洗浄し、乾燥した。N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-4-(ネオペンチロキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド・二塩酸塩 (0.71g, 86%) を無色固体として得た。

融点 : 257-260℃

元素分析値 $C_{37}H_{43}N_3O_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 63.42; H, 6.76; N, 6.00

実測値: C, 63.61; H, 6.78; N, 5.86

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.03 (9H, s) 1.13-1.76 (8H, m) 2.11-2.17 (2H, m) 2.96 (1H, br) 3.76 (2H, s) 4.17 (2H, s) 4.39 (2H, s) 4.50 (2H, s) 7.18 (2H, d, J=9.2Hz) 7.26 (2H, d, J=8.4Hz) 4.48 (2H, d, J=8.4Hz) 7.61-7.86 (5H, m) 7.88 (2H, d, J=8.8Hz) 8.13 (1H, d, J=8.0Hz) 8.53 (1H, s) 8.63 (1H, d, J=5.2Hz) 9.32 (2H, br)

実施例１９２

4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}-1,1'-ビフェニル

4-[N-(4-ビフェニルスルホニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(0.50g, 0.935mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) にトリエチルアミン (0.20ml, 1.40mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.23ml, 1.03mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、シクロヘキサノール (0.20ml, 1.87mmol)、を加え、１時間加熱還流した。反応終了後、クロロホルムで希釈、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝１：１ 、 ヘキサン：アセトン＝３：２)で精製し、4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}-1,1'-ビフェニル (0.32g, 54%) を無色結晶として得た。

融点 : 200-201℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-2.0 (10H, m) 4.39 (4H, s) 4.77-4.99 (1H, m) 6.63 (1H, s) 7.08-7.19 (3H, m) 7.37-7.56 (10H, m) 7.62 (2H, dd, J=1.4, 7.6Hz) 7.74 (2H,d, J=8.8Hz) 7.94 (2H,d, J=8.8Hz) 8.30 (1H,s) 8.44 (1H,s).

実施例１９３

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.5g, 0.99mmol)とシクロヘキシルアミン(0.14ml, 1.19mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.26g, 1.48mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.23g, 1.48mmol)を加えて室温で4時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製して、N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.52g, 90%)を無色結晶として得た。

融点202-203℃

元素分析値 $C_{34}H_{33}F_3N_4O_2$として、

計算値: C, 69.61; H, 5.67; N, 9.55

実測値: C, 69.20; H, 5.75; N, 9.23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(8H,m), 1.95-2.15(2H,m), 3.90-4.50(1H,m), 4.62(2H,s), 4.71(2H,s), 6.04(1H,d,J=8.4Hz), 6.80(1H,s), 7.20-7.70(11H,m), 7.70-7.90(3H,m), 8.50-8.65(2H,m).

実施例１９４

4-(1-ピペリジルカルボニル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.5g, 0.99mmol)とピペリジン(0.12ml, 1.19mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.26g, 1.48mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.23g, 1.48mmol)を加えて室温で4時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製して、4-(1-ピペリジルカル

ボニル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル(0.47g, 83%)を無色結晶として得た。

融点122-125℃

元素分析値 $C_{33}H_{31}F_3N_4O_2$として、

計算値: C, 69.22; H, 5.46; N, 9.78

実測値: C, 69.34; H, 5.45; N, 9.85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.40-1.85(6H,m), 3.3-3.55(2H,m), 3.60-3.80(2H,m), 4.60(2H,s), 4.68 (2H,s), 7.02(1H,s), 7.20-7.70(13H,m), 7.72(1H,d,J=8.0Hz), 8.50-8.75(2H,m).

実施例１９５

N-(4-フルオロベンジル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.5g, 0.99mmol)と4-フルオロベンジルアミン(0.14ml, 1.19mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.26g, 1.48mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.23g, 1.48mmol)を加えて室温で4時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=2:1-1:1)で精製して、N-(4-フルオロベンジル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.48g, 79%)を無色結晶として得た。

融点191-193℃

元素分析値 $C_{35}H_{28}F_4N_4O_2$として、

計算値: C, 68.62; H, 4.61; N, 9.15

実測値: C, 68.61; H, 4.53; N, 9.09.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 4.48(1H,s), 4.64(2H,s), 4.69(1H,s), 7.02-7.22(2H,m), 7.30-7.47 (3H,m), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.65-7.80(7H,m),

7.98(2H,d,J=8.4Hz), 8.45-8.53(2H,m), 9.05-9.15(2H,m).

実施例１９６

N-(4-メトキシフェニル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.5g, 0.99mmol)と4-メトキシアニリン(0.15g, 1.19mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.26g, 1.48mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.23g, 1.48mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えてクロロホルム(400ml)で抽出した。抽出液を減圧留去し、結晶を濾取して、N-(4-メトキシフェニル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.47g, 78%)を無色結晶として得た。

融点249-251℃

元素分析値 $C_{35}H_{29}F_3N_4O_3$として、

計算値: C, 68.84; H, 4.79; N, 9.18

実測値: C, 68.59; H, 4.71; N, 8.99.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 3.76(3H,s), 4.66(2H,s), 4.71(2H,s), 6.93(2H,d, J=8.8Hz), 7.33- 7.47(3H,m), 7.60(2H,d,J=8.4Hz), 7.65-7.90(9H,m), 8.04(2H,d,J=8.0Hz), 8.45-8.55 (2H,m), 9.09(1H,s), 10.16(1H,s).

実施例１９７

4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (1.0g, 1.95mmol)とシクロヘキシルアミン(0.27ml, 2.35mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.51g, 2.92mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.45g, 2.92mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.75g, 64%)を無色結晶として得た。

融点133-135℃

元素分析値 $C_{39}H_{38}N_4O_2 \cdot 0.3H_2O$として、

実測値: C, 78.15; H, 6.33; N, 9.38.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(8H,m), 1.95-2.15(2H,m), 3.90-4.15(1H,m), 4.62(2H,s), 4.72(2H,s), 5.95-6.10(1H,br,NH), 6.46(1H,s), 7.20-7.90(19H,m), 8.55-8.65(2H,m).

実施例１９８

4'-{[{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.79g, 1.50mmol)とシクロヘキシルアミン (0.21ml, 1.80mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g, 2.25mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、クロロホルム(100ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、4'-{[{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.86g, 93%)を無色結晶として得た。

融点229-231℃

元素分析値 $C_{40}H_{40}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C, 77.77; H, 6.69; N, 9.07

実測値: C, 77.84; H, 6.64; N, 8.96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(8H,m), 2.00-2.15(2H,m), 3.90-4.15(1H,m),

4.49(2H,d, J=6.0Hz), 4.50(2H,s), 4.65(2H,s), 4.75-4.85(1H,m), 5.98(1H,brd,J=7.4Hz), 7.20-7.75 (17H,m), 7.80(2H,d,J=8.4Hz), 8.50-8.60(2H,m).

実施例１９９

N-シクロヘキシル-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.79g, 1.5mmol)とシクロヘキシルアミン(0.21ml, 1.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (15ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.39g, 2.25mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g, 2.25mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル (100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-シクロヘキシル-4'-{[[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.63g, 67%)を無色結晶として得た。

融点125-127℃

元素分析値 $C_{39}H_{37}N_4O_3 \cdot H_2O$として、

計算値: C, 74.50; H, 6.41; N, 8.91

実測値: C, 74.20; H, 6.05; N, 8.77.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(8H,m), 2.00-2.15(2H,m), 3.90-4.15(1H,m), 4.61(2H,s), 4.71(2H,s), 6.99(1H,brd,J=7.2Hz), 6.36(1H,s), 6.90-7.00(4H,m), 7.06(1H,t,J=6.9Hz), 7.20-7.45(7H,m), 7.64(4H,d,J=8.4Hz), 7.70-7.85(1H,m), 7.83(2H,d,J=8.4Hz), 8.55- 8.65(2H,m).

実施例２００

N-シクロヘキシル-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.55g, 1.12mmol)とシクロヘキシルアミ

ン(0.15ml, 1.34mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.29g, 1.68mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.26g, 1.68mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-シクロヘキシル-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.52g, 81%)を無色結晶として得た。

融点178-180℃

元素分析値 $C_{33}H_{31}F_3N_4O_2$として、

計算値: C, 69.22; H, 5.46; N, 9.78

実測値: C, 69.19; H, 5.62; N, 9.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(8H,m), 1.95-2.15(2H,m), 3.90-4.15(1H,m), 5.33(2H,s), 5.99(1H,d,J=7.4Hz), 6.97(2H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,dd,J=6.6,4.8Hz), 7.38(2H,d, J=8.4Hz), 7.50-7.90(11H,m).

実施例２０１

N-シクロヘキシル-2-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}アセトアミド

{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸 (0.52g, 1.0mmol)とシクロヘキシルアミン (0.14ml, 1.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.26g, 1.5mmmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.23g, 1.5mmol)を加えて15時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=2:1-1:1)で精製して、N-シクロヘキシル-2-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}アセトアミド (0.53g, 88%)を無色結晶として得た。

融点202-204℃

元素分析値 $C_{35}H_{35}F_3N_4O_2$として、

計算値: C, 69.98; H, 5.87; N, 9.33

実測値: C, 69.79; H, 5.92; N, 9.24.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95-1.80(10H,m), 1.80-2.00(2H,m), 3.58(2H,s), 3.65-3.95(1H,m), 4.61(2H,s), 4.73(2H,s), 5.20-5.35(1H,m), 6.57(1H,s), 7.30-7.80(14H,m), 8.55-8.70 (2H,m).

実施例２０２

N-(4-メトキシフェニル)-2-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}アセトアミド

{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸 (0.52g, 1.0mmol)とp-アニシジン(0.15g, 1.20mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸(0.26g, 1.50mmol) 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.23g, 1.50mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶して、N-(4-メトキシフェニル)-2-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}アセトアミド (0.48g, 77%)を無色結晶として得た。

融点216-219℃

元素分析値 $C_{36}H_{31}F_3N_4O_2$として、

計算値: C, 69.22; H, 5.00; N, 8.97

実測値: C, 68.95; H, 5.03; N, 8.84.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 3.63(2H,s), 3.71(3H,s), 4.63(2H,s), 4.67(2H,s), 6.85(2H,d, J=8.4Hz), 7.30-7.80(17H,m), 8.40-8.55(2H,m), 9.06(1H,s).

実施例２０３

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニ

ル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド エチル 4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (0.96g, 1.76mmol)のメタノール(50ml)に炭酸カリウム(0.49g, 3.52mmol)の水溶液(50ml)を加えて1.5時間還流した。反応液を減圧乾固した。残留物とシクロヘキシルアミン(0.26ml, 2.29mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)の混合液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.45g, 2.64mmol)として1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.40g, 2.64mmol)を加えて室温で15時間撹拌した。反応液に水(150ml)を加えて酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 0.24g, 22%)を無色結晶として得た。

融点214-215℃

元素分析値 $C_{33}H_{32}F_3N_3O_3S$として、

計算値: C, 65.22; H, 5.31; N, 6.91

実測値: C, 64.99; H, 5.23; N, 6.75.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(8H,m), 1.98-2.17(2H,m), 3.90-4.15(1H,m), 4.40(4H,s), 5.90(1H,d,J=5.6Hz), 7.10-7.22(3H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.58(2H,d,J=8.4Hz), 7.40-7.60(1H,m), 7.75-7.90(4H,m), 7.99(2H,d,J=8.4Hz), 8.30(1H,s), 8.43-8.52 (1H,m).

実施例２０４

N-シクロヘプチル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.737g, 1.4mmol)とシクロヘプチルアミン(0.21ml, 1.68mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.36g, 2.1mmol)と

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (0.32g, 2.1mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液に飽和重曹水 (100ml)を加えて、クロロホルム (100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製して、N-シクロヘプチル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.83g, 95%)を無色結晶として得た。

融点218-219℃

元素分析値 $C_{34}H_{34}F_3N_3O_3S$として、

計算値: C, 65.68; H, 5.51; N, 6.76

実測値: C, 65.65; H, 5.37; N, 6.62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.45-2.20(12H,m), 4.10-4.30(1H,m), 4.40(2H,s), 6.07(1H,d, J=7.6Hz), 7.10-7.20(3H,m), 7.40-7.65(5H,m), 7.78-7.90(3H,m), 7.99(2H,d, J=8.4Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.55(1H,m).

実施例２０５

N-(シクロヘキシルメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.737g, 1.4mmol)とシクロヘキシルメチルアミン (0.22ml, 1.68mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.36g, 2.1mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (0.32g, 2.1mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル (150ml)で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1-2:1)で精製して、N-(シクロヘキシルメチル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.76g, 87%)を無色結晶として得た。

融点210-212℃

計算値: C, 65.68; H, 5.51; N, 6.76

実測値: C, 65.65; H, 5.59; N, 6.59.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.90(11H,m), 3.34(2H,t,J=6.4Hz), 4.41(4H,s), 6.15-6.30(1H,m), 7.10-7.20(3H,m), 7.40-7.65(5H,m), 7.65-7.90(4H,m), 7.99(2H,d, J=8.8Hz), 8.05-8.15(1H,m), 8.40-8.55(1H,m).

実施例２０６

N-(4-メトキシベンジル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.737g, 1.4mmol)と4-メトキシベンジルアミン (0.22ml, 1.68mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.36g, 2.1mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.32g, 2.1mmol)を加えて4時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-(4-メトキシベンジル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.81g, 90%)を無色結晶として得た。

融点184-186℃

元素分析値 $C_{35}H_{30}F_3N_3O_4S$として、

計算値: C, 65.10; H, 4.68; N, 6.51

実測値: C, 65.21; H, 4.53; N, 6.61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.82(3H,s), 4.40(4H,s), 4.61(2H,d,J=5.8Hz), 6.30-6.45(1H,m), 6.90(2H,d,J=8.4Hz), 7.10-7.20(3H,m), 7.31(2H,d,J=8.8Hz), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 7.45-7.60(1H,m), 7.75-7.95(4H,m), 7.98(2H,d,J=8.0Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例２０７

N-(2-ピリジル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]

スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (1.5g, 2.85mmol)と2-アミノピリジン (0.32g, 3.42mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.73g, 4.27mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.66g, 4.27mmol)を加えて室温で2時間、次いで100℃で2時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル (100ml)で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)で精製して、N-(2-ピリジル)-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.33g, 19%)を無色結晶として得た。

融点202-204℃

元素分析値 $C_{32}H_{25}F_3N_4O_3S \cdot 1/4H_2O$として、

計算値: C, 63.31; H, 4.23; N, 9.23

実測値: C, 63.11; H, 4.23; N, 8.92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.41(2H,s), 4.42(2H,s), 7.05-7.20(4H,m), 7.49(2H,d,J=8.4Hz), 7.45-7.60(1H,m), 7.66(2H,d,J=8.4Hz), 7.70-7.85(1H,m), 7.82(2H,d,J=8.4Hz), 7.95-8.10(4H,m), 8.30-8.40(2H,m), 8.42(1H,d,J=8.6Hz), 8.48(1H,dd,J=5.0,1.6Hz), 8.67(1H,s).

実施例２０８

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.80g, 1.5mmol)とシクロヘキシルアミン(0.21ml, 1.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (0.35g, 2.25mmol)を加えて15時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.84g, 91%)を無色結晶として得た。

融点211-213℃

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_3S$として、

計算値: C, 74.12; H, 6.06; N, 6.82

実測値: C, 74.61; H, 5.92; N, 6.86.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.10-1.90(8H,m), 1.95-2.20(2H,m), 3.90-4.15(1H,m), 4.40(2H,s), 4.41(2H,s), 5.98(1H,d,J=8.4Hz), 7.10-7.25(3H,m), 7.40-7.70(10H,m), 7.70-7.90 (4H,m), 7.95(2H,d,J=8.4Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.45(1H,d,J=4.0Hz).

実施例２０９

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘプチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.75g, 1.4mmol)とシクロヘプチルアミン(0.21ml, 1.68mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.36g, 2.1mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.32g, 2.1mmol)を加えて2時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1-2:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘプチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.77g, 87%)を無色結晶として得た。

融点201-202℃

元素分析値$C_{39}H_{39}N_3O_3S$として、

計算値: C, 74.37; H, 6.24; N, 6.67

実測値: C, 74.44; H, 6.22; N, 6.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.40-1.80(10H,m), 1.95-2.20(2H,m), 4.10-4.30(1H,m), 4.40(2H,s), 6.08(1H,brd,J=8.8Hz), 7.10-7.20(3H,m), 7.40-7.70(10H,m), 7.76(2H,d,J=8.4Hz), 7.80(2H,d,J=8.4Hz), 7.95(2H,d,J=8.4Hz), 8.29(1H,s), 8.40-8.50(1H,m).

実施例２１０

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(シクロヘキシルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.7g, 1.4mmol)とシクロヘキシルメチルアミン(0.20ml, 1.57mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.34g, 1.96mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.30g, 1.96mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル (150ml)で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルに通して、減圧留去した。析出して結晶にヘキサン-ジエチルエーテルを加えて濾取して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(シクロヘキシルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.79g, 96%)を無色結晶として得た。

融点186-187℃

元素分析値 $C_{39}H_{39}N_3O_3S$として、

計算値: C, 74.37; H, 6.24; N, 6.67

実測値: C, 74.33; H, 6.17; N, 6.49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.40(6H,m), 1.50-1.90(5H,m), 3.33(2H,t,J=6.6Hz), 4.40 (4H,s), 6.15-6.30(1H,m), 7.10-7.20(3H,m), 7.40-7.70(10H,m), 7.70-7.90(4H,m), 7.95(2H,d,J=8.8Hz), 8.29(1H,s), 8.44(1H,d,J=5.2Hz).

実施例２１１

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミ

ド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.75g, 1.4mmol)と4-トリフルオロメトキシアニリン (0.23ml, 1.68mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.36g, 2.1mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.32g, 2.1mmol)を加えて15時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えてクロロホルム(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.60g, 61%)を無色結晶として得た。

融点195-196℃

元素分析値 $C_{39}H_{30}F_3N_3O_4S$として、

計算値: C, 67.52; H, 4.36; N, 6.06

実測値: C, 67.70; H, 4.26; N, 6.04.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.40(4H,s), 4.42(2H,s), 7.10-7.30(4H,m), 7.40-7.80(15H,m), 7.85-8.10(5H,m), 8.27(1H,d,J=1.6Hz), 8.45(1H,dd,J=4.8,1.6Hz).

実施例２１２

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.75g, 1.4mmol)と4-トリフルオロメチルベンジルアミン (0.17ml, 1.68mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.36g, 2.1mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.32g, 2.1mmol)を加えて8時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル (100ml)で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.87g, 90%)を無色結晶として得た。

融点207-209℃

元素分析値 $C_{40}H_{32}F_3N_3O_3S$として、

計算値: C, 69.45; H, 4.66; N, 6.07

実測値: C, 69.12; H, 4.57; N, 6.04.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.39(2H, s), 4.41(2H, s), 4.73(2H, d, J=6.0Hz), 6.70(1H, t, J=6.0Hz), 7.10-7.25(3H, m), 7.40-7.70(14H, m), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.94(2H, d, J=8.4Hz), 8.27(1H, d, J=2.0Hz), 8.43(1H, dd, J=4.8, 2.0Hz).

実施例２１３

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.75g, 1.4mmol)と2-トリフルオロメチルベンジルアミン (0.24ml, 1.68mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.36g, 2.1mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.32g, 2.1mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.86g, 89%)を無色結晶として得た。

融点160-161℃

計算値: C, 69.45; H, 4.66; N, 6.07

実測値: C, 69.21; H, 4.61; N, 5.88.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.40(2H,s), 4.41(2H,s), 4.86(2H,d,J=6.2Hz), 6.55(1H,t,J=6.2Hz), 7.10-7.20(3H,m), 7.35-7.90(18H,m), 7.94(2H,d,J=8.4Hz), 8.29(1H,s), 8.44 (1H,dd,J=5.2Hz).

実施例２１４

N-シクロヘキシル-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.40g, 0.79mmol)とシクロヘキシルアミン(0.11ml, 0.95mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.20g, 1.19mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.18g, 1.19mmol)を加えて2時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=20:1)で精製して、N-シクロヘキシル-4'-[(2-ピリジル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.43g, 91%)を無色結晶として得た。

融点203-204℃

元素分析値 $C_{32}H_{30}F_3N_3O_3S$として、

計算値: C, 64.74; H, 5.09; N, 7.08

実測値: C, 64.67; H, 5.13; N, 6.93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(8H,m), 1.95-2.15(2H,m), 3.90-4.10(1H,m), 5.03(2H,s), 5.97(1H,brd,J=8.4Hz), 7.10-7.20(1H,m), 7.25-7.85(14H,m), 8.30-8.40(1H,m).

実施例２１５

N-シクロヘキシル-2-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}アセトアミド

{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸 (0.757g, 1.5mmol)とシクロヘキシルアミン(0.21ml, 1.80mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に、1-エチ

ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g, 2.25mmol)を加えて室温で15時間撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、N-シクロヘキシル-2-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}アセトアミド (0.80g, 86%)を無色結晶として得た。

融点215-218℃

元素分析値 $C_{34}H_{34}F_3N_3O_3S$として、

計算値: C, 65.69; H, 5.51; N, 6.76

実測値: C, 65.62; H, 5.35; N, 6.77.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90-1.75(10H,m), 1.80-2.00(2H,m), 3.58(2H,s), 3.60-3.90(1H,m), 4.40(4H,s), 5.20-5.35(1H,m), 7.05-7.60(10H,m), 7.80(2H,d,J=8.4Hz), 7.98(2H,d, J=8.4Hz), 8.29(1H,s), 8.47(1H,d,J=4.8Hz).

実施例２１６

N-(4-メトキシフェニル)-2-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}アセトアミド

{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}酢酸(0.757g, 1.5mmol)とp-アニシジン(0.22g, 1.80mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.39g, 2.25mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g, 2.25mmol)を加えて室温で5時間撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-(4-メトキシフェニル)-2-{4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}アセトアミド (0.81g, 84%)を

無色結晶として得た。

融点162-163℃

元素分析値 $C_{35}H_{30}F_3N_3O_4S$として、

計算値: C, 65.10; H, 4.68; N, 6.51

実測値: C, 65.00; H, 4.76; N, 6.35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.76(2H,s), 3.77(3H,s), 4.40(4H,s), 6.83(2H,d,J=8.4Hz), 7.00- 7.20(4H,m), 7.30-7.60(9H,m), 7.80(2H,d,J=8.4Hz), 7.98(2H,d,J=8.4Hz), 8.30(1H,s), 8.47(1H,d,J=3.2Hz).

実施例２１７

N-シクロヘキシル-4'-({(3-ピリジルメチル)[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-({(3-ピリジルメチル)[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.6g, 1.22mmol)とシクロヘキシルアミン(0.17ml, 1.47mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.32g, 1.83mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.28g, 1.83mmol)を加えて1時間撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-シクロヘキシル-4'-({(3-ピリジルメチル)[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.66g, 94%)を無色結晶として得た。

融点175-176℃

元素分析値 $C_{34}H_{32}F_3N_3O_2$として、

計算値: C, 71.44; H, 5.64; N, 7.35

実測値: C, 71.38; H, 5.56; N, 7.23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(8H,m), 2.00-2.20(2H,m), 3.90-4.15(1H,m), 4.45(2H,s), 4.76(2H,s), 5.95-6.10(1H,m,NH), 7.20-7.40(3H,m), 7.55-7.80(9H,m), 7.85(2H,d, J=8.2Hz), 8.35-8.60(1H,m), 8.59(1H,d,J=5.6Hz).

実施例２１８

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド・塩酸塩

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.5g, 0.81mmol)のエタノール(50ml)-テトラヒドロフラン(50ml)溶液に4規定 塩化水素/酢酸エチル(0.30ml, 1.22mmol)を加えて振り混ぜた。溶媒を減圧留去し、析出した結晶を濾取して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド塩酸塩(0.51g,95%)を得た。

融点 200-202℃

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_3S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C,69.02; H,5.94; N, 6.35

実測値: C,68.95; H,5.88; N,6.18.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00-1.95(10H,m), 3.60-4.00(2H,m), 4.50(2H,s), 4.57(2H,s), 7.29(2H,d,J=8.4Hz), 7.40-7.75(8H,m), 7.75-7.85(2H,m), 7.85-8.10(6H,m), 8.26(1H,d,J=7.6Hz), 8.51(1H,s), 8.55-8.65(1H,m).

実施例２１９

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.81g, 1.5mmol)とシクロヘキシルアミン(0.21ml, 1.80mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g, 2.25mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、クロロホルム(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カ

ルボキサミド (0.85g, 91%)を無色結晶として得た。

融点215-216℃.

元素分析値 $C_{33}H_{32}F_3N_3O_4S$として、

計算値: C, 63.54; H, 5.17; N, 6.74

実測値: C, 63.54; H, 5.09; N, 6.85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(8H,m), 1.98-2.15(2H,m), 3.90-4.15(1H,m), 4.38(2H,s), 4.40(2H,s), 5.99(1H,d,J=9.0Hz), 7.10-7.20(3H,m), 7.35-7.55(5H,m), 7.58(2H,d, J=8.0Hz), 7.82(2H,d,J=8.6Hz), 7.91(2H,d,J=8.4Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例２２０

N-シクロヘプチル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.81g, 1.5mmol)とシクロヘプチルアミン (0.23ml, 1.80mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g, 2.25mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、クロロホルム(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、N-シクロヘプチル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.87g, 91%)を無色結晶として得た。

融点212-214℃

元素分析値$C_{34}H_{34}F_3N_3O_4S$として、

計算値: C, 64.04; H, 5.37; N, 6.59

実測値: C, 63.87; H, 5.03; N, 6.53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.40-1.80(10H,m), 1.95-2.15(2H,m), 4.10-4.30(1H,m), 4.38(2H,s), 4.40(2H,s), 6.08(1H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.20(3H,m), 7.30-

7.37(5H,m), 7.58(2H,d, J=8.4Hz), 7.82(2H,d,J=8.0Hz), 7.90-8.00(2H,m), 8.28-8.35(1H,m).

実施例２２１

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.80g, 1.5mmol)と2-アミノメチルピリジン (0.18ml, 1.80mol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g,2.25mmol)を加えて4時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=1:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.90g, 96%)を無色結晶として得た。

融点147-148℃

元素分析 $C_{38}H_{32}N_4O_3S \cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C,72.02; H,5.25; N, 8.84

実測値: C,72.10; H,5.11; N,8.76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.41(4H,s), 4.80(2H,s), 7.10-7.30(5H,m), 7.30-7.80(14H,m), 7.90-8.00(4H,m), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m), 8.55-8.65(1H,m).

実施例２２２

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド・塩酸塩

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.4g, 0.64mmol)のエタノール(5ml)溶液に4規定 塩化水素/酢酸エチル (0.48ml,

1.92mmol)を加えて振り混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物にジエチルエーテルを加えて粉末として、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド塩酸塩 (0.44g,96%)を非結晶性粉末として得た。

元素分析$C_{38}H_{32}N_4O_3S \cdot HCl \cdot H_2O$として、

計算値: C,63.77; H,5.07; N, 7.83

実測値: C,63.62; H,5.51; N,7.63.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ :4.52(2H,s), 4.61(2H,s), 4.80(2H,d,J=5.2Hz), 7.30(2H,d,J=8.0Hz), 7.40-7.60(5H,m), 7.65-7.90(7H,m), 7.90-8.10(6H,m), 8.10-8.25(1H,m), 8.41(1H,t,J=7.8Hz), 8.57(1H,s), 8.64(1H,d,J=5.6Hz), 8.78(1H,d,J=5.6Hz), 9.50-9.60(1H,m).

実施例２２３

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.80g, 1.5mmol)と3-アミノメチルピリジン (0.18ml, 1.80mol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g,2.25mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=1:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.86g, 90%)を無色結晶として得た。

融点 162-163℃

元素分析値$C_{38}H_{32}N_4O_3S \cdot 1/4H_2O$として、

計算値: C,71.73; H,5.94; N, 6.60

実測値: C,71.79; H,5.71; N,6.55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.40(2H,s), 4.41(2H,s), 4.90(2H,d,J=5.6Hz), 6.55-6.70(1H,m), 7.10-7.25(3H,m), 7.25-7.80(14H,m), 7.86(2H,d,J=8.0Hz), 7.95(2H,d,J=8.4Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m), 8.55-8.60(1H,m), 8.60-8.70(1H,m).

実施例２２４

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド・塩酸塩

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.4g, 0.64mmol)のメタノール(5ml)溶液に4規定 塩化水素/酢酸エチル (1ml)を加えて振り混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物にジエチルエーテルを加えて粉末として、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド・塩酸塩 (0.44g, quant.)を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{38}H_{32}N_4O_3S \cdot HCl \cdot H_2O$として、

計算値: C,63.77; H,5.07; N, 7.83

実測値: C,63.94; H,5.35; N,7.55.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ:4.52(2H,s), 4.62(2H,s), 4.68(2H,d,J=6.0Hz), 7.30(2H,d,J=8.0Hz), 7.40-7.65(5H,m), 7.65-7.90(5H,m), 7.90-8.20(8H,m), 8.50-8.60(2H,m), 8.60-8.70(1H,m), 8.80-9.00(1H,m), 9.45-9.60(1H,m).

実施例２２５

N-{[4'-(1-ピペリジニルカルボニル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.80g, 1.5mmol)とピペリジン (0.18ml, 1.80mol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g,2.25mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-{[4'-(1-ピペリジニルカルボニル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(0.84g, 93%)を無色結晶として得た。

融点 166-168℃

元素分析値 $C_{37}H_{35}N_3O_3S$として、

計算値: C,73.85; H,5.86; N, 6.98

実測値: C,73.60; H,5.82; N,6.81.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.40-1.80(6H,m), 3.30-3.60(2H,m), 3.60-3.80(2H,m), 4.41(4H,s), 7.10-7.20(3H,m), 7.40-7.70(12H,m), 7.76(2H,d,J=8.4Hz), 7.95(2H,d,J=8.4Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例２２６

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(1.07g, 2.0mmol)と4-テトラヒドロピラン塩酸塩(0.33g, 2.40mol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52g, 3.0mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.46g, 3.0mmol)を加えて15時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、クロロホルム(200ml,100ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1-クロロホルム:アセトン=1:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (1.13g, 91%)を無色結晶として得た。

融点 246-247℃

元素分析値 $C_{37}H_{35}N_3O_4S\cdot H_2O$として、

計算値: C,69.90; H,5.87; N, 6.61

実測値: C,69.59; H,5.95; N,6.53.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.50-1.85(4H,m), 3.30-3.50(2H,m), 3.80-3.95(2H,m), 3.95-4.10(1H,m), 4.43(2H,s), 4.44(2H,s), 7.15-7.25(1H,m), 7.25(2H,d,J=8.4Hz), 7.45-7.60(6H,m), 7.69(2H,d,J=8.4Hz), 7.77(2H,d,J=8.4Hz), 7.90-8.05(6H,m), 8.30-8.40(3H,m).

実施例２２７

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.80g, 1.5mmol)とtrans-4-アミノシクロヘキサノール(0.21g, 1.80mol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g, 2.25mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、クロロホルム(200ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=1:1)で精製して、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.83g, 88%)を無色結晶として得た。

融点 237-238℃

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_4S \cdot 1/4H_2O$として、

計算値: C,71.73; H,5.94; N,6.60

実測値: C,71.79; H,5.71; N,6.55.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.15-1.55(4H,m), 1.75-1.95(4H,m), 3.60-3.90(1H,m), 4.43 (4H,s), 4.57(1H,d,J=4.8Hz), 7.15-7.25(1H,m), 7.25(2H,d,J=8.0Hz), 7.40-7.60(6H,m), 7.68(2H,d,J=8.0Hz), 7.77(2H,d,J=8.0Hz), 7.85-8.00(6H,m), 8.00(2H,d,J=8.0Hz), 8.15-8.30(1H,m), 8.30-8.40(2H,m).

実施例２２８

N-{[4'-(4-モルホリノカルボニル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.80g, 1.5mmol)とモルホリン(0.16ml, 1.80mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.39g, 2.25mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.35g, 2.25mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=2:1-1:2)で精製して、N-{[4'-(4-モルホリノカルボニル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(0.75g, 83%)を無色結晶として得た。

融点 117-118℃

元素分析値 $C_{36}H_{33}N_3O_4S$として、

計算値: C, 71.60; H, 5.51; N, 6.96

実測値: C, 71.59; H, 5.35; N, 6.93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.40-3.90(8H, m), 4.41(4H, s), 7.10-7.25(3H, m), 7.35-7.70(12H, m), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.95(2H, d, J=8.4Hz), 8.25-8.35(1H, m), 8.40-8.50(1H, m).

実施例２２９

N-[(4'-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジル]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.80g, 1.5mmol)とピペリジン-4-エタノール(0.233g, 1.80mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.31g, 1.80mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.28g, 1.80mmol)を加えて6時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1-ヘキサン:アセトン:エタノ

ール=10:10:1)で精製して、N-[(4'-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジル]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(0.73g, 75%)を無色結晶として得た。

融点 139-140℃

元素分析値 $C_{39}H_{39}N_3O_4S$として、

計算値: C,72.53; H,6.09; N, 6.51

実測値: C,72.36; H,6.33; N,6.55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.95(9H,m), 2.60-3.20(2H,m), 3.73(2H,q,J=4.8Hz), 3.70-4.00(1H,m), 4.40(4H,s), 4.60-4.80(1H,m), 7.10-7.20(3H,m), 7.40-7.70(12H,m), 7.60(2H,d,J=8.8Hz), 7.95(2H,d,J=8.8Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例２３０

エチル 1-[(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキシレート

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(1.07g, 2.0mmol)とエチル イソニペコチネート (0.33ml, 2.40mol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52g, 3.0mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.46g,3.0mmol)を加えて15時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製して、エチル 1-[(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキシレート (1.28g, 95%)を無色結晶として得た。

融点 113-115℃

元素分析値 $C_{40}H_{39}N_3O_5S$として、

計算値: C,71.30; H,5.83; N, 6.24

実測値: C,71.03; H,5.62; N,6.23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.28(3H,t,J=7.1Hz), 1.60-2.15(4H,m), 2.50-2.70(1H,m), 2.95-3.20(2H,m), 3.70-4.00(1H,m), 4.17(2H,q,J=7.1Hz), 4.41(4H,s), 4.35-4.60 (1H,m), 7.10-7.20(3H,m), 7.35-7.70(12H,m), 7.60(2H,d,J=8.4Hz), 7.95(2H,d,J=8.4Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例２３１

1-[(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボン酸エチル 1-[(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキシレート (1.0g, 1.48mmol)メタノール-テトラヒドロフラン(15ml,15ml)溶液に炭酸カリウムの水溶液(10ml)を加えて3時間加熱還流した。反応液に1規定 塩酸(8.90ml, 8.9mmol)を加えて中和し、溶媒を減圧濃縮した。析出した結晶を濾取し、水洗して、1-[(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボン酸(0.92g, 96%)を得た。

融点 224-225℃

元素分析値 $C_{38}H_{35}N_3O_5S$として、

計算値: C,70.68; H,5.46; N, 6.51

実測値: C,70.26; H,5.73; N,6.35.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 1.40-2.00(4H,m), 2.85-3.20(2H,m), 4.40(4H,s), 4.20-4.50 (2H,m), 7.15-7.35(3H,m), 7.40-7.60(8H,m), 7.65(2H,d,J=8.4Hz), 7.77(2H,d,J=8.4Hz), 7.92(2H,d,J=8.4Hz), 8.00(2H,d,J=8.4Hz), 8.25-8.40(2H,m), 12.25-12.40(1H,m).

実施例２３２

N-シクロヘキシル-4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(1.10g, 2.0mmol)とシクロヘキシルアミン

(0.28ml, 2.40mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52g, 3.0mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.46g, 4.0mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-シクロヘキシル-4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (1.19g, 94%)を無色結晶として得た。

融点251-252℃

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_4S \cdot 1/4H_2O$として、

計算値: C,71.73; H,5.94; N, 6.60

実測値: C,71.61; H,5.87; N,6.49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.10-1.90(10H,m), 2.00-2.20(2H,m), 3.90-4.10(1H,m), 4.35(2H,s), 4.37(2H,s), 6.02(1H,d,J=8.2Hz), 7.00-7.35(8H,m), 7.35-7.55(5H,m), 7.58(2H,d, J=8.4Hz), 7.83(4H,d,J=8.4Hz), 8.27(1H,d,J=1.8Hz), 8.45(1H,d,J=4.8,1.4Hz).

実施例２３３

N-シクロヘプチル-4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(1.10g, 2.0mmol)とシクロヘプチルアミン(0.31ml, 2.40mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52g, 3.0mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.46g, 4.0mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-シクロヘプチル-4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミ

ノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (1.27g, 98%)を無色結晶として得た。

融点178-180℃

元素分析値 $C_{39}H_{39}N_3O_4S$として、

計算値: C,72.53; H,6.09; N, 6.51

実測値: C,72.50; H,5.91; N,6.35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.40-1.80(8H,m), 2.00-2.25(2H,m), 4.10-4.30(1H,m), 4.35(2H,s), 4.37(2H,s), 6.08(1H,d,J=8.0Hz), 7.00-7.30(3H,m), 7.35-7.55(6H,m), 7.58(2H,d, J=8.4Hz), 7.70-7.90(3H,m), 8.20-8.30(1H,m), 8.40-8.50(1H,m).

実施例２３４

4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (1.10g, 2.0mmol)と2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (0.34ml, 2.40mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52g, 3.0mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.46g, 4.0mmol)を加えて3時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (1.36g, 96%)を無色結晶として得た。

融点120-121℃

元素分析値 $C_{40}H_{32}F_3N_3O_4S\cdot 0.2H_2O$として、

計算値: C,67.54; H,4.59; N, 5.91

実測値: C,67.35; H,4.69; N,5.92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.35(2H,s), 4.36(2H,s), 4.86(2H,d,J=6.2Hz), 6.50-

6.70(1H,m), 7.35-7.65(9H,m), 7.68(2H,d,J=8.0Hz), 7.75-7.90(4H,m), 8.25(1H,d,J=2.2Hz), 8.40-8.50(1H,m).

実施例２３５

4-フェノキシ-N-{[4'-(1-ピペリジルカルボニル)][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル}-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド

4'-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(1.10g, 2.0mmol)とピペリジン(0.24ml, 2.40mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52g, 3.0mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.46g, 4.0mmol)を加えて5時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)で精製して、4-フェノキシ-N-{[4'-(1-ピペリジルカルボニル)][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル}-N-(3-ピリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド(1.12g, 91%)を無色結晶として得た。

融点122-123℃

元素分析値 $C_{37}H_{35}N_3O_4S \cdot 0.7H_2O$として、

計算値: C,70.50; H,5.82; N, 6.67

実測値: C,72.50; H,5.67; N,6.40.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.45-1.80(6H,m), 3.30-3.60(2H,m), 3.60-3.85(2H,m), 4.36(4H,s), 7.00-7.35(7H,J=4.8Hz,1.8Hz).

実施例２３６

2-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-シクロヘキシルアセトアミド

(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(1.10g, 2.0mmol)とシクロヘキシルアミン(0.28ml, 2.4mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52g, 3.0mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.46g, 3.0mmol)を加えて5時間撹拌した。

反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、クロロホルム(100ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1-2:1)で精製して、2-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-シクロヘキシルアセトアミド (1.15g, 91%)を無色結晶として得た。

融点180-181℃

元素分析値 $C_{39}H_{39}N_3O_3S$として、

計算値: C, 74.37; H, 6.24; N, 6.67

実測値: C, 74.33; H, 6.05; N, 6.41.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95-1.75(8H,m), 1.75-1.95(2H,m), 3.57(2H,s), 3.60-3.90(1H,m), 4.40(2H,s), 4.41(2H,s), 5.20-5.40(1H,m), 7.10-7.25(3H,m), 7.30(2H,d,J=8.4Hz), 7.40-7.70(10H,m), 7.70-7.80(2H,m), 7.90-8.00(2H,m), 8.28(1H,d,J=1.6Hz), 8.45(1H,dd,J=4.4,1.6Hz).

実施例２３７

N-({4'-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸 (1.10g, 2.0mmol)とピペリジン (0.24ml, 2.40mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52g, 3.0mmol)と1－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(0.46g, 4.0mmol)を加え6時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、N-({4'-[2-オキソ-2-(1-ピリジル)エチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピペリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(1.13g, 91%)を無色結晶として得た。

融点187-188℃

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_3S\cdot 0.2H_2O$として、

計算値: C,73.69; H,6.09; N, 6.78

実測値: C,73.63; H,6.19; N,6.73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.35-1.80(6H,m), 3.41(2H,t,J=5.0Hz), 3.59(2H,t,J=5.0Hz), 3.76(2H,s), 4.39(4H,s), 7.05-7.20(3H,m), 7.30(2H,d,J=8.0Hz), 7.40-7.60(8H,m), 7.63(2H,d,J=8.0Hz), 7.75(2H,d,J=8.0Hz), 7.94(2H,d,J=8.0Hz), 8.25-8.40(1H,m), 8.44(1H,d,J=4.4Hz).

実施例２３８

N-シクロヘキシル-4'-{[[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-{[[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (0.64 g, 1.1mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン溶液 (2.4ml-2.4ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.2ml, 2.4mmol) を室温で加え、６０℃で2時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。4'-{[[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-安息香酸 (0.52g, 86%) を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。融点 : >300℃

4'-{[[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-安息香酸(0.50g, 0.90 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.35g, 1.8mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.28g, 1.8mmol)、シクロヘキシルアミン (0.16ml, 1.35mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (クロロホルム) で精製し、N-シクロヘキシル-4'-{[[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.44g, 77%) を無色結晶として得た。

融点: 229-230℃

元素分析値 $C_{38}H_{36}N_3O_3SF \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 71.00; H, 5.80; N, 6.54

実測値: C, 71.08; H, 5.84; N, 6.64.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.00 (1H, br) 4.39 (2H, s) 4.40 (2H, s) 7.10-7.23 (5H, m) 7.44 (2H, d, J=8.0Hz) 7.51-7.63 (5H, m) 7.70 (2H, d, J=8.4Hz) 7.80 (2H, d, J=8.4Hz) 7.93 (2H, d, J=8.4Hz) 8.27 (1H, d, J=1.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz)

実施例２３９

4'-{[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-{[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート(1.03 g, 1.72mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン溶液 (5ml-5ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2ml, 4mmol) を室温で加え、６０℃で2時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。4'-{[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-安息香酸 (0.96g, 98%) を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。(融点 : >300℃)

4'-{[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-安息香酸 (0.84g, 1.39 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.54g, 2.78mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.43g, 2.78mmol)、シクロヘキシルアミン (0.25ml, 2.12mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (クロロホルム-ヘキサン) で精製し、4'-{[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.81g, 88%) を無色結晶として得た。融

点: 232-233℃

元素分析値 $C_{38}H_{36}N_3O_3SCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 69.23; H, 5.66; N, 6.37

実測値: C, 69.52; H, 5.58; N, 6.38.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.98-4.02 (1H, m) 4.39 (2H, s) 4.40 (2H, s) 6.04 (1H, d, J=8.2Hz) 7.10-7.18 (3H, m) 7.41-7.57 (9H, m) 7.71 (2H, d, J=8.4Hz) 7.80 (2H, d, J=8.4Hz) 7.93 (2H, d, J=8.8Hz) 8.27 (1H, d, J=1.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz)

実施例２４０

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (1.30 g, 2.15mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン溶液 (10ml-10ml) に 2 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2.2ml, 4.4mmol) を室温で加え、５０℃で2時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。4'-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]安息香酸 (1.15g, 93%) を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

融点 : 321-323℃

4'-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]安息香酸 (1.06g, 1.84mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.71g, 3.68mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.57g, 3.68mmol)、シクロヘキシルアミン (0.32ml, 2.79mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、飽和重曹水を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、クロロホルム：メタノール=30:1）を行った後に再結晶（クロロホルム-ヘキサン）で精製し、N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（1.13g, 94%）を淡黄色結晶として得た。

融点：228-230℃

元素分析値 $C_{39}H_{36}N_3O_3F_3S \cdot H_2O$ として

計算値：C, 66.75; H, 5.46; N, 5.99

実測値：C, 66.82; H, 5.34; N, 5.97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.1-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.00 (1H, br) 4.40, 4.41 (4H, each s) 6.02 (1H, d, J=8.2Hz) 7.11-7.19 (3H, m) 7.44 (2H, d, J=8.4Hz) 7.50-7.58 (3H, m) 7.69-7.83 (8H, m) 7.97 (2H, d, J=8.8Hz) 8.28 (1H, d, J=1.8Hz) 8.45 (1H, dd, J=12.4, 4.8Hz)

実施例２４１

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-フリル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N-シクロヘキシル-4'-{[(4-ブロモスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（1.04 g, 1.63mmol）と トリ-n-ブチル(2-フリル)スタナン（0.70g, 1.96mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml) に テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.095g, 0.08mmol）を加え、アルゴン雰囲気下で終夜還流した。飽和重曹水で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、クロロホルム：メタノール=30:1）で精製した。N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-フリル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（1.01g, 定量的）を無色結晶として得た。

融点：207-208℃

元素分析値 $C_{36}H_{35}N_3O_4S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 70.33; H, 5.90; N, 6.84

実測値: C, 70.24; H, 5.71; N, 6.85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.03 (1H, br) 4.38 (4H, s) 6.02 (1H, d, J=8.8Hz) 6.56 (1H, dd, J=1.8, 3.2Hz) 6.83 (1H, dd, J=2.0, 2.6Hz) 7.12-7.17 (3H, m) 7.42-7.59 (6H, m) 7.79-7.91 (6H, m) 8.27 (1H, s) 8.44-8.46 (1H, m)

実施例２４２

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N-シクロヘキシル-4'-{[(4-ブロモスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.80 g, 1.26mmol) と トリ-n-ブチル(2-チエニル)スタナン (0.57g, 1.51mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml) にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.073g, 0.06mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で終夜還流した。飽和重曹水で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみから、クロロホルム : メタノール=30:1)、さらに再結晶 (クロロホルム-ヘキサン) で精製した。N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.65g, 83%) を無色結晶として得た。

融点 : 220-221℃

元素分析値 $C_{36}H_{35}N_3O_3S_2 \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 66.64; H, 5.90; N, 6.48

実測値: C, 66.89; H, 5.66; N, 6.62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.00 (1H, br) 4.37 (4H, s) 6.01 (1H, d, J=7.8Hz) 7.11-7.17 (4H, m) 7.40-7.61 (7H, m) 7.38-7.89 (6H, m) 8.28 (1H, d, J=1.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz)

実施例２４３

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-ピリジル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N-シクロヘキシル-4'-{[(4-ブロモスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（0.81 g, 1.27mmol）とトリ-n-ブチル(2-ピリジル)スタナン（0.57g, 1.51mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml）にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.074g, 0.064mmol）を加え、アルゴン雰囲気下、７０℃で終夜撹拌した。飽和重曹水で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、クロロホルム：メタノール=100:1 to 60:1 to 40:1）で精製した。N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-ピリジル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.09g, 11%）を無色結晶として得た。

融点：215-216℃

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O_3S\cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 71.01; H, 5.96; N, 8.95

実測値: C, 70.68; H, 5.74; N, 8.78.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.99 (1H, br) 4.37, 4.39 (4H, each s) 6.09 (1H, d, J=8.6Hz) 7.09-7.16 (3H, m) 7.49-7.57 (3H,m) 7.78-7.84 (4H,m) 7.97 (2H, d, J=8.8Hz) 8.19 (2H, d, J=8.8Hz) 8.27 (1H, d, J=2.2Hz) 8.43 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz) 8.73-8.77 (1H, m).

実施例２４４

4'-{[(ベンジルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[(ベンジルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-[1,1'-ビフェニル]安息香酸（0.50g, 1.06 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（10ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（0.61g, 3.18mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（0.49g, 3.18mmol）を加えて溶液として１０分撹拌後、シクロヘキシルアミン（0.24ml, 2.12mmol）を加

えて室温で３日間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、4'-{[(ベンジルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（0.41g，70%）を無色固体として得た。

融点：186-187℃

元素分析値 $C_{33}H_{35}N_3O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C，70.43；H，6.45；N，7.47

実測値：C，70.73；H，6.23；N，7.44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.10-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.90-4.10 (1H, br) 4.11 (2H, s) 4.18 (2H, s) 4.27 (2H, s) 6.01 (1H, d, J=8.0Hz) 7.15-7.38 (8H, m) 7.49-7.62 (5H, m) 7.83 (2H, d, J=8.0Hz) 8.36 (1H, d, J=1.8Hz) 8.48 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

実施例２４５

4'-{[(ベンジルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘプチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-{[(ベンジルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-[1,1'-ビフェニル]安息香酸（0.50g，1.06 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド溶液（10ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（0.61g，3.18mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（0.49g，3.18mmol）を加えて溶液として１０分撹拌後、シクロヘキシルアミン（0.27ml，2.12mmol）を加えて室温で３日間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、4'-{[(ベンジルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘプチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（0.40g，66%）を無色固体として得た。

融点 ：176-177℃

元素分析値 $C_{34}H_{37}N_3O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C，70.80；H，6.64；N，7.29

実測値: C, 70.72; H, 6.78; N, 7.49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.4-1.6 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.11 (2H, s) 4.17 (2H, s) 4.27 (2H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 6.07 (1H, d, J=8.2Hz) 7.15-7.38 (8H, m) 7.49-7.62 (5H, m) 7.82 (2H, d, J=8.2Hz) 8.36 (1H, s) 8.48 (1H, d, J=2.6Hz).

実施例２４６

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(1,3-チアゾル-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-ブロモフェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.70g, 1.10 mmol) とトリ-n-ブチル(1, 3-チアゾール-2-イル)スタナン (0.83g, 2.20mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.13g, 0.11mmol) を加え、窒素雰囲気下で終夜還流した。飽和重曹水で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム to クロロホルム : メタノール=30:1)、その後、再結晶 (クロロホルム-ヘキサン) で精製した。N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.34g, 44%) を無色非結晶性粉末として得た。

融点 : 224-225℃

元素分析値 $C_{35}H_{34}N_4O_3S \cdot H_2O$ として

計算値: C, 66.54; H, 5.58; N, 8.87

実測値: C, 66.82; H, 5.55; N, 8.82

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (10H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.00 (1H, br) 4.39 (4H, m) 6.01 (1H, d, J=8.2Hz) 7.13-7.17 (3H, m) 7.42-7.58 (6H, m) 7.80 (2H, d, J=8.4Hz) 7.92-7.98 (3H, m) 8.14 (2H, d, J=8.8Hz) 8.28 (1H, d, J=2.0Hz) 8.45 (1H, d, J=3.8Hz)

実施例２４７

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチ

ル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

1) エチル 4'-{[(2-ブロモベンゼンスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

エチル 4'-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (0.77g, 2.22mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.62ml, 4.44mmol) と2-ブロモベンゼンスルホニルクロライド (0.85g, 3.33mmol) を室温で加え、３０分撹拌した。反応終了後、クロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝１：１、ヘキサン：アセトン＝３：２)で精製し、エチル 4'-{[(2-ブロモベンゼンスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (0.65g, 52%) を淡赤色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.41 (3H, t, J=7.0Hz) 4.40 (2H, q, J=7.0Hz) 4.45 (2H, s) 4.47 (2H, s) 7.15-7.26 (3H, m) 7.43-7.64 (7H, m) 7.79-7.84 (1H, m) 8.11 (2H, d, J=8.4Hz) 8.18-8.26 (2H, m) 8.51 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz).

2) エチル 4'-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

エチル 4'-{[(2-ブロモベンゼンスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート(0.64g, 1.13mmol) のトルエン溶液 (10ml) に水 (10ml)、炭酸ナトリウム (0.24g, 2.26mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.066g, 0.57mmol)、フェニルボロン酸 (0.17g, 1.36mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、80℃で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1、ヘキサン：アセトン=3:2) で精製し、エチル 4'-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート(0.58g, 91%) を無色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.41 (3H, t, J=7.0Hz) 3.76, 3.77 (4H, each s)

4.40 (2H, q, J=7.2Hz) 6.98 (2H, d, J=8.2Hz) 7.11-7.19 (3H, m) 7.27-7.36 (5H, m) 7.45 (2H, d, J=6.2Hz) 7.54-7.65 (4H, m) 8.04-8.12 (4H, m) 8.24 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

3) 4'-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート(0.57 g, 1.01mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン溶液 (5ml-5ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml, 3.0mmol) を室温で加え、６０℃で１時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。4'-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (0.54g, 100%) を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

4'-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(0.54g, 1.01mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.39g, 2.02mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物 (0.31g, 2.02mmol)、シクロヘキシルアミン (0.18ml, 1.52mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、飽和重曹水を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1 － ヘキサン：アセトン=3:2)で精製し、4'-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.42g, 68%) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.75 (2H, s) 3.77 (2H, s) 3.90-4.10 (1H, m) 6.00 (1H, d, J=8.0Hz) 6.97 (2H, d, J=8.0Hz) 7.07-7.19 (3H, m) 7.26-7.37 (5H, m) 7.42 (23H, d, J=8.0Hz) 7.50-7.69 (4H,

m) 7.81 (2H, d, J=8.4Hz) 8.04 (1H, d, J=2.2Hz) 8.27 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz)

実施例２４８

N-({4'-[(2-シクロヘキシルヒドラジノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

4-[N-(4-ビフェニルスルホニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (0.82g, 1.53mmol) を塩化チオニル (10ml) に溶解させた後、N,N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加え、60℃ で１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、アセトニトリルに溶解させ、トリエチルアミン(0.93ml, 9.18mmol), シクロヘキシルヒドラジン塩酸塩 (0.35g) を加え、室温で２時間撹拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1 、ヘキサン：アセトン=3:2 － 1:1) で精製し、N-({4'-[(2-シクロヘキシルヒドラジノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド(0.09g, 9.3%) を淡黄色結晶として得た。

融点 : 214-215℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-2.0 (10H, m) 2.90 (1H, s) 4.39 (2H, s) 4.41 (2H, s) 7.10-7.18 (3H, m) 7.41-7.65 (11H, m) 7.73-7.83 (3H, m) 7.94 (2H, d, J=8.4Hz) 8.28-8.29 (1H, m) 8.43-8.46 (1H, m)

参考例４２

6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

(1) 6-ブロモニコチン酸

2-ブロモ-5-メチルピリジン (10g, 58.1mmol) の水懸濁液 (200ml) にアリクオット336 (0.25ml, 0.62mmol) を加え、70-80℃に加熱して過マンガン酸カリウム (25.5g, 161mmol) を少量ずつ、３時間かけて加えた。その後、100℃で 1.5 時間撹拌した。溶媒を約 50ml まで減圧留去し、48%臭化水素水溶液で酸性とし、冷蔵庫中で終夜放置した。析出した結晶をろ取し、冷水で洗浄、乾燥し、6-ブロ

モニコチン酸(6.42g, 55%) を無色結晶として得た。

融点 : 200-202℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 7.78 (1H, d, J=8.0Hz) 8.15 (1H, dd, J=2.6, 8.6Hz) 8.83 (1H, d, J=2.2Hz).

(2) 6-ブロモ-N-シクロヘキシルニコチンアミド

6-ブロモニコチン酸 (5.0g, 24.8mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (100ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (9.51g, 49.6mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(7.60g, 49.6mmol)、シクロヘキシルアミン (4.3ml, 37.2mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈して飽和重層水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、6-ブロモ-N-シクロヘキシルニコチンアミド(4.20g, 60%) を無色結晶として得た。

融点: 180-181℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.15-1.52 (5H, m) 1.64-1.83 (3H, m) 1.99-2.05 (2H, m) 3.88-4.02 (1H, m) 6.18 (1H, d, J=7.4Hz) 7.55 (1H, d, J=8.2Hz) 7.92-7.98 (1H, m) 8.67-8.69 (1H, m)

(3) 6-(4-ホルミルフェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

6-ブロモ-N-シクロヘキシルニコチンアミド(3.11g, 11.0mmol) のトルエン-エタノール溶液 (50ml-10ml) に水 (50ml)、炭酸ナトリウム (2.34g, 22mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.64g, 0.55mmol)、p-ホルミルベンゼンボロン酸 (1.98g, 13.2mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、80℃で終夜時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみから、 クロロホルム : メタノール=50:1 ～ 30:1 ～ 20:1) を行った後、再結晶 (クロロホルム-ヘキサン) で精製し、6-(4-ホルミルフェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド(2.80g, 83%) を淡黄色結晶として得た。

融点 : 208-209℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.19-1.55 (5H, m) 1.65-1.84 (3H, m) 2.03-2.09 (2H, m) 3.95-4.09 (1H, m) 6.14 (1H, d, J=8.2Hz) 7.86 (1H, d, J=9.0Hz) 7.99 (2H, d, J=8.4Hz) 8.01-8.23 (3H, m) 9.04-9.05 (1H, m) 10.09 (1H, s).

(4) 6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

6-(4-ホルミルフェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド (2.0g, 6.50mmol) のメタノール溶液 (30ml) に 3-(アミノメチル)ピリジン (1.0 ml, 9.75mmol)、塩化ナトリウム (5g)、酢酸 (1.12ml, 19.5mmol) の順に室温で加えていった。室温で１５分撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2.07 g, 9.75mmol) をすこしずつ加え、室温で２．５時間撹拌した。飽和重層水を加えて塩基性にした後、クロロホルムで水相を抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみから、 クロロホルム : メタノール=30:1 ～ 10:1) を行った後、再結晶 (クロロホルム-ヘキサン) で精製し6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド(2.12g, 81%) を淡黄色結晶として得た。

融点 : 153-154℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.6 (5H, m) 1.6-1.8 (3H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.83 (2H, s) 3.88 (2H, s) 4.01 (1H, br) 6.07 (1H, d, J=7.6Hz) 7.24-7.30 (1H, m) 7.46 (2H, d, J=8.2Hz) 7.71 (1H, dt, J=1.8, 7.6Hz) 7.78 (1H, dd, J=1.0, 8.4Hz) 8.00 (2H, d, J=8.0Hz) 8.15 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz) 8.51 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz) 8.58 (1H, d, J=2.2Hz) 8.99-9.05 (1H, m).

参考例４３

N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

（１）N-(6-クロロ-3-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド

5-アミノ-2-クロロピリジン(5g, 38.9mmol)のピリジン(20ml)溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド(5.72ml, 42.8mmol)を滴下し、30分間撹拌した。反応液に水(200ml)を加えて酢酸エチル層(200ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=10:1)で精製して、N-(6-クロロ-3-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド(8.52g, 92%)を結晶として得た。

融点148-149℃.

元素分析値$C_{12}H_{15}ClN_2O$ として、

実測値: C,60.26; H,6.27; N,11.64.

^{1}H-NMR($CHCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.15-2.40(1H,m), 7.29(1H,brs), 7.90(1H,s), 7.31(1H,s), 8.20(1H,dd,J=8.8,2.8Hz), 8.35(1H,d,J=8.8Hz).

（２）N-[6-(4-ホルミルフェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-(6-クロロ-3-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド(7.0g, 29.3mmol)と4-ホルミルフェニルボロン酸(5.28g, 35.2mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.02g, 0.88mmol)、炭酸ナトリウム(6.22g, 58.6mmol)、トルエン(300ml)、水(150ml)の混合液を窒素雰囲気下、48時間加熱還流した。酢酸エチル(200ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1～5:1)で精製して、N-[6-(4-ホルミルフェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド (5.1g, 56%)を結晶として得た。

融点 211-212℃.

元素分析値 $C_{19}H_{20}N_2O_2$ として、

計算値: C,74.00; H,6.54; N, 9.08

実測値: C,73.80; H,6.50; N,8.96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 7.32(1H,s), 7.80(2H,d,J=8.4Hz), 7.97(2H,d,J=8.4Hz), 8.15(2H,d,J=8.4Hz), 8.39(1H,dd,J=8.4,2.6Hz), 8.62(1H,d,J=2.6Hz), 10.07(1H,s).

（３）N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[6-(4-ホルミルフェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(4.65g, 15.1mmol)と3-アミノメチルピリジン (1.84ml, 18.1mmol)、酢酸(2.07ml, 36.2mmol)、NaCl(30g)とエタノール(150ml)の混合液を１時間撹拌した後、トリ

アセトキシ水素化ほう素ナトリウム(4.47g, 21.1mmol)を少量ずつ加えて、16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水(150ml)を加えて、クロロホルム(200ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=1:1, 次いで ヘキサン:アセトン:メタノール=1:1:1)で精製して、N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(4.3g, 71%)を結晶として得た。

融点 139-141℃.

元素分析値 $C_{25}H_{28}N_4O$ として、

計算値: C,74.97; H,7.05; N, 13.99

実測値: C,74.89; H,7.32; N,13.97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 3.83(2H,s), 3.86(2H,s), 7.22-7.35(1H,m), 7.40-7.50(3H,m), 7.71(2H,d,J=8.4Hz), 7.93(2H,d,J=8.4Hz), 8.32(1H,dd,J=8.8,2.6Hz), 8.52(1H,dd,J=5.2,1.6Hz), 8.55-8.65(2H,m).

参考例４４

N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

（１）N-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

5-アミノ-2-クロロピリジン(5.14g, 40.0mmol)の酢酸エチル(200ml)-飽和重曹水(100ml)の混合液に2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル クロリド (2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 (12.2g, 60mmol)と塩化チオニル(43.8ml)を1時間還流後減圧留去して合成)を滴下し、1時間撹拌した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=10:1)で精製して、N-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(9.67g, 77%)を結晶として得た。

融点 151-152℃.

元素分析値 $C_{14}H_{10}ClN_2O$ として、

実測値: C,53.47; H,3.18; N,8.98.

^{1}H-NMR($CHCl_3$) δ: 3.93(2H,s), 7.20(1H,brs), 7.30(1H,s), 7.20-7.70(3H,m), 7.74(1H,d,J=8.4Hz), 8.07(1H,dd,J=8.4,3.0Hz), 8.28(1H,d,J=3.4Hz).

（２）N-[6-(4-ホルミルフェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(9.1g, 28.9mmol)と4-ホルミルフェニルボロン酸 (5.20g, 33.7mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.0g, 0.87mmol)、炭酸ナトリウム(6.13g, 57.8mmol)、トルエン(200ml)、水(100ml)の混合液を窒素雰囲気下、32時間加熱還流した。酢酸エチル(200ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1～5:1)で精製して、N-[6-(4-ホルミルフェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(5.62g, 51%)を結晶として得た。

融点 207-208℃.

元素分析値$C_{21}H_{15}F_3N_2O_2$として、

計算値: C,65.62; H,3.93; N, 7.29

実測値 C,65.65; H,3.78; N,7.26.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97(3H,s), 7.26(1H,s), 7.40-7.70(3H,m), 7.70-7.90(2H,m), 7.96(2H,d,J=8.4Hz), 8.13(2H,d,J=8.4Hz), 8.26(1H,dd,J=8.4,2.6Hz), 8.57(1H,d,J=2.6Hz), 10.07(1H,s).

（３）N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-[6-(4-ホルミルフェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(5.30g, 13.8mmol)と3-アミノメチルピリジン (1.83ml, 17.9mmol)、酢酸(2.05ml, 35.9mmol)、食塩(30g)とメタノール(300ml)の混合液を１時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(4.9g, 19.3mmol)を少量ずつ加えて、24時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水(200ml)を加

えて、クロロホルム(200ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=1:1，次いで クロロホルム:アセトン:エタノール=1:1:1)で精製して、N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(2.79g，42%)を結晶として得た。

融点 155-156℃.

元素分析値 $C_{27}H_{23}F_3N_4O$ として、

計算値: C,68.06; H,4.87; N, 11.76

実測値: C,67.60; H,4.82; N,11.56.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.83(2H,s)，3.86(2H,s)，3.95(2H,s)，7.20-7.40(2H,m)，7.40-7.80(8H,m)，7.91(2H,d,J=8.4Hz)，8.20(1H,dd,J=8.8,2.4Hz)，8.50-8.60(2H,m)，8.55-8.65(1H,m).

参考例４５

N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

（１）N-(5-ブロモ-2-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモピリジン(15g，86.7mmol)と酢酸エチル(150ml)、飽和重曹水(100ml)の混合液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (27.9ml，173mmol)を滴下し、1時間撹拌した。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製して、N-(5-ブロモ-2-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド(12.2g，50%)を結晶として得た。

融点142-144℃.

元素分析値$C_{12}H_{15}BrN_2O$ として、

計算値: C,50.90; H,5.34; N, 9.89

実測値: C,51.11; H,5.29; N,10.00.

^{1}H-NMR($CHCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m)，2.10-2.40(1H,m)，7.81(1H,dd,J=8.8,2.0Hz)，7.90(1H,s)，8.18(1H,d,J=8.8Hz)，8.30(1H,d,J=2.0Hz).

（２）N-[5-(4-ホルミルフェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-(5-ブロモ-2-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド(11.5g, 40.6mmol)と2-ホルミルフェニルボロン酸 (7.31g, 48.7mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.41g, 1.22mmol)、炭酸ナトリウム(8.61g, 81.2mmol)、トルエン(150ml)、水(100ml)の混合液を窒素雰囲気下、24時間加熱還流した。酢酸エチル(100ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製して、N-[5-(4-ホルミルフェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(9.7g, 77%)を結晶として得た。

融点152-153℃.

元素分析値$C_{19}H_{20}N_2O_2$として、

計算値: C,74.00; H,6.54; N, 9.08

実測値: C,73.97; H,6.57; N,9.32.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.20-2.15(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 7.74(2H,d,J=8.0Hz), 7.90-8.10(4H,m), 8.36(1H,d,J=8.4Hz), 8.55(1H,d,J=2.0Hz), 10.07(1H,s).

（３）N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-ホルミルフェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(9.3g, 30.2mmol)と3-アミノメチルピリジン (3.69ml, 36.2mmol)、酢酸(5.87ml, 10.3mmol)、食塩(30g)とエタノール(300ml)の混合液を１時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(8.95g, 4.22mmol)を少量ずつ加えて、１５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水(150ml)を加えて、クロロホルム(200ml)で抽出した。抽出液を水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1- クロロホルム:アセトン=1:1-ヘキサン:アセトン:エタノール=1:1:1)で精製して、N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(6.12g, 51%)を結晶として得た。

融点122-123℃.

元素分析値 $C_{25}H_{28}N_4O$ として、

計算値: C,74.97; H,7.05; N, 13.99

実測値: C,74.85; H,7.19; N,14.09.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 3.85(2H,s), 3.87(2H,s), 7.20-7.40(1H,m), 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.65-7.80(1H,m), 7.91(1H,dd,J=8.4,2.2Hz), 8.01(1H,s), 8.30(1H,d,J=8.4Hz), 8.45-8.60(2H,m), 8.60(1H,s).

参考例４６

4-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド

(1) 5-ヒドロキシメチル-2-ブロモピリジン

6-ブロモニコチン酸 (1.97g, 9.75mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30ml) に氷冷下でボランテトラヒドロフラン錯体 (1M テトラヒドロフラン) (20ml, 20mmol) を滴下ロートを用いて滴下した。室温に昇温し、２時間撹拌した。48%臭化水素水溶液を氷冷下で滴下して反応を終了させ、テトラヒドロフランを減圧留去した。水層を飽和重層水で塩基性とした後、エーテルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1 ～ 1:1) で精製し、5-ヒドロキシメチル-2-ブロモピリジン(0.93g, 52%) を無色結晶として得た。

融点 : 47-49℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 2.89 (1H, br) 4.70 (2H, s) 7.46 (1H, d, J=8.0Hz) 7.59 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz) 8.29 (1H, dd, J=0.8, 2.6Hz).

(2) 4-(5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド

5-ヒドロキシメチル-2-ブロモピリジン(4.13g, 22.5mmol) のアセトニトリル溶液 (100ml) に水 (100ml)、炭酸ナトリウム (4.77g, 45mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.30 g, 1.13mmol)、p-カルボキシベンゼンボロン酸 (4.10g, 24.7mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、90℃で終夜時間撹拌した。反応終了後、不溶物をろ過し、アセトニトリルを減圧留去した。水層を１規定塩酸で中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄、減圧乾燥し、カルボン酸 (4.29g) を無色結晶として得た。これはそのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸（4.29g, 19.1mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液（100ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（7.33g, 38.2mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物（5.85g, 38.2mmol)、シクロヘキシルアミン（3.28ml, 28.7mmol）を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、クロロホルムーテトラヒドロフラン（ca. 1:1）で希釈して飽和重層水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:テトラヒドロフラン=1:1）を行った後、再結晶（テトラヒドロフラン-ヘキサン）で精製し、4-(5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド（3.20g, 55%）を無色結晶として得た。

融点: 221-223℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.00 (1H, br) 4.79 (2H, s) 6.00 (1H, s) 7.74-7.86 (4H, m) 8.04 (2H, d, J=8.8Hz) 8.69 (1H, s).

(3) 4-(5-ホルミル-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド

4-(5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド(3.20g, 10.5mmol）をジクロロメタン（50ml）に溶解させ、トリエチルアミン（5.9ml, 42mmol）を加えた後に 三酸化硫黄ピリジン錯体（6.70g, 42mmol）のジメチルスルホキシド溶液（50ml）を氷冷下で滴下し、室温で３０分撹拌した。反応終了後、クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、 クロロホルム：メタノール＝３０：１）で精製し、4-(5-ホルミル-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド(2.88g, 90%）を無色結晶として得た。

融点: 224-225℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.01 (1H, s) 6.08 (1H, d, J=7.4Hz) 7.87-7.96 (3H, m) 8.15 (2H, d, J=8.2Hz) 8.26 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz) 9.14-9.15 (1H, m) 10.15 (1H, s).

(4) 4-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシル

ベンズアミド

4-(5-ホルミル-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド（2.81 g, 9.25mmol）のメタノール溶液（50ml）に 3-(アミノメチル)ピリジン（1.41ml, 13.9mmol)、塩化ナトリウム（5g)、酢酸（1.6ml, 27.8mmol）の順に室温で加えていった。室温で15分撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（2.94g, 13.9mmol）をすこしずつ加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、飽和重層水で反応を終了させ、クロロホルムで希釈し、有機層を分離した後に、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、 クロロホルム：メタノール＝３０：１)で精製し、4-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド(2.40g, 66%）を無色結晶として得た。

融点 : 171-172℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.85 (2H, s) 3.87 (2H, s) 3.90-4.10 (1H, m) 6.13 (1H, d, J=8.4Hz) 7.24-7.30 (1H, m) 7.68-7.87 (5H, m) 8.05 (2H, d, J=8.2Hz) 8.52 (1H, d, J=1.6, 4.8Hz) 8.59-8.66 (1H, m).

参考例４７

エチル 2-{[4-[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル]フェニル}ピリミジン-5-カルボキシレート

(1) エチル 2-トリルピリミジン-5-カルボキシレート

a-ホルミル-b-ジメチルアミノアクラルデヒド(8.0g, 46.0mmol）のエタノール溶液（80ml）にトリエチルアミン（9.71 ml, 69.6mmol）と 4-メチルベンズアミジン塩酸塩(8.88g, 52.0mmol）を室温で加え、3 時間加熱還流した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）で精製し、エチル 2-トリルピリミジン-5-カルボキシレート(6.63g, 59%）を無色結晶として得た。

融点: 116-117℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.43 (3H, t, J=4.6Hz) 2.44 (3H, s) 4.45 (2H, q, J=4.8Hz) 7.32 (2H, d, J=5.8Hz) 8.39-8.42 (2H, m) 9.28-9.29 (2H, m).

(2) エチル 2-{[4-[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル]フェニル}ピリミジン-5-カルボキシレート

エチル 2-トリルピリミジン-5-カルボキシレート(1.0g, 4.13mmol) の４塩化炭素溶液 (20ml) に 2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (34mg, 0.05mmol) と N-ブロモスクシンイミド (0.78g, 4.33mmol) を順に加え、４時間加熱還流した。不溶物をセライトでろ過し、残渣を濃縮した。ベンジルブロミド体を得た。これはこのまま次の反応に用いた。ベンジルブロミド体 (4.13mmol とした) のクロロホルム-アセトニトリル溶液 (50ml, 3:2) に 3-(アミノメチル)ピリジン (1.3ml, 12.39mmol) を加え、室温で２時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝１：１ ～ クロロホルム：メタノール＝３０：１ ～ ２０：１) で精製し、エチル 2-{[4-[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル]フェニル}ピリミジン-5-カルボキシレート(0.83g, 58%) を無色結晶として得た。

融点: 259-260℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.44 (3H, t, J=7.0Hz) 3.84 (2H, s) 3.90 (2H, s) 4.45 (2H, q, J=7.0Hz) 7.24-7.31 (1H, m) 7.49 (2H, d, J=8.4Hz) 7.72 (1H, dt, J=2.2, 7.6Hz) 8.46-8.33 (3H, m) 8.58 (1H, d, J=1.6Hz) 9.31 (2H, s).

参考例４８

N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド

（１）N-(5-ブロモ-2-ピリミジル)シクロヘキサンカルボキサミド

5-ブロモ-2-アミノピリミジン(15g, 86.2mmol)のピリジン(100ml)溶液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド(13.8ml, 103.4mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に水(200ml)を加えて酢酸エチル(500,100ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエ

チルエーテルから結晶化させて、N-(5-ブロモ-2-ピリミジル)シクロヘキサンカルボキサミド(22.0g, 90%)を得た。

融点157-158℃.

元素分析値$C_{11}H_{14}BrN_3O \cdot 1/4H_2O$として、

計算値: C,45.77; H,5.06; N, 14.56

実測値: C,45.87; H,4.82; N,14.93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.50-2.70(1H,m), 8.07(1H,brs), 8.63(2H, brs).

(2) N-[5-(4-ホルミルフェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-(5-ブロモ-2-ピリミジル)シクロヘキサンカルボキサミド(11.4g, 40.0mmol)、4-ホルミルベンゼンボロン酸(7.20g, 48.0mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.39g, 1.20mmol)、炭酸ナトリウム(8.48g, 80.00mmol)、トルエン(200ml)、水(100ml)の混合液を窒素雰囲気下、15時間加熱還流した。酢酸エチル(100ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=5:1～3:1)で精製して、N-[5-(4-ホルミルフェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド (8.0g, 64%)を結晶として得た。

融点184-185℃.

元素分析値$C_{18}H_{19}N_3O_2$として、

計算値: C,69.88; H,6.19; N, 13.58

実測値: C,69.63; H,6.19; N,13.48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.55-2.80(1H,m), 7.72(1H,brs), 7.72(2H,d, J=8.0Hz), 8.02(2H,d,J=8.0Hz), 8.20(1H,s), 8.88(2H,s), 10.09(1H,s).

(3) N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-ホルミルフェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド(7.0g, 22.6 mmol)と3-アミノメチルピリジン(2.76ml, 27.2mmol)、酢酸(5.18ml, 90.5mmol)、食塩(30g)とエタノール(300ml)の混合液を1時間撹拌した後、トリ

アセトキシ水素化ほう素ナトリウム(6.71g, 31.7mmol)を少量ずつ加えて、１５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水(250ml)を加えて、クロロホルム(100ml×4)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1～ヘキサン:アセトン:メタノール=1:1:1)で精製して、N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド(6.08g, 67%)を結晶として得た。

融点132-133℃.

元素分析値 $C_{24}H_{27}N_5O$ として、

計算値: C,71.79; H,6.78; N, 17.44

実測値: C,71.71; H,6.70; N,17.39.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.15(10H,m), 2.50-2.75(1H,m), 3.85(2H,s), 3.88(2H,s), 7.20-7.35(1H,m), 7.40-7.60(4H,m), 7.65-7.80(1H,m), 8.07(1H,brs), 8.50-9.58(1H,m), 8.58-8.65(2H,m), 8.81(1H,s).

参考例４９

6-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}ピリジル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

(1) 5,5'-ジメチル-2,2'-ビピリジル

2-ブロモ-5-メチルピリジン (20g, 116mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド-イソプロパノール-水 の混合溶液 (14ml-19ml-5.2ml) に テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド (18.7g, 58mmol)、炭酸カリウム (16.0g, 116mmol) を加え、窒素置換し、最後に酢酸パラジウム (1.30g, 5.8mmol) を加え、115℃で 48 時間撹拌した。反応終了後、不溶物をセライトでろ過し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみから、 クロロホルム：メタノール＝１００：１ ～ ４０：１) で精製し、5,5'-ジメチル-2,2'-ビピリジル (9.14g, 86%) を淡黄色結晶として得た。

融点: 111-119℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 2.37 (6H, s) 7.60 (2H, d, J=5.6Hz) 8.23 (2H, d,

J=5.4Hz) 8.48-8.49 (2H, m).

(2) ジエチル 2,2'-ビピリジル-5,5'-ジカルボキシレート

5,5'-ジメチル-2,2'-ビピリジル (8.0g, 43.4mmol) の水懸濁液 (600ml) に過マンガン酸カリウム (44g, 278mmol) を 80℃ですこしずつ加え、さらに、80-90℃で6時間撹拌した。析出した2酸化マンガンをろ過し、6規定塩酸でろ液を酸性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。ジカルボン酸 (7.97g, 86%) を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

ジカルボン酸 (7.97g, 37.2mmol) のエタノール懸濁液 (200ml) に濃硫酸 (23ml) をゆっくり滴下し、終夜加熱還流した。不溶物をセライトでろ過し、反応混合物を氷水に流し込んだ。析出した結晶をろ取し、酢酸エチルに溶解させ、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。粗結晶を再結晶 (エタノール) で精製し、ジエチル 2,2'-ビピリジル-5,5'-ジカルボキシレート (5.77g, 52%) を無色結晶をして得た。

融点: 151-152℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.44 (6H, t, J=7.0Hz) 4.45 (4H, q, J=7.4Hz) 8.43 (2H, dd, J=2.2, 8.4Hz) 8.57 (2H, dd, J=0.8, 8.2Hz) 9.29 (2H, dd, J=0.8, 2.2Hz).

(3) 5'-(エトキシカルボニル)[2,2'-ビピリジン]-5-カルボン酸

ジエチル 2,2'-ビピリジル-5,5'-ジカルボキシレート (5.68g, 19.0mmol) のジクロロメタン懸濁液 (200ml) に水酸化カリウム (1.07g, 19.0mml)のエタノール溶液 (40ml) を加えた後、さらにジクロロメタン (100ml) を加えて、室温で終夜撹拌した。有機溶媒を減圧留去後、水を加え、1規定塩酸で酸性とした、水層をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。粗結晶を再結晶 (エタノール) で精製し、5'-(エトキシカルボニル)[2,2'-ビピリジン]-5-カルボン酸 (4.43g, 86%) を無色結晶として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.35 (3H, t, J=4.8Hz) 4.37 (2H, q, J=4.6Hz) 7.41-7.45 (2H, m) 8.52-8.56 (2H, m) 9.19-9.18 (2H, m).

(4) エチル 5'-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル][2,2'-ビピリジン]-5-カ

ルボキシレート

5'-(エトキシカルボニル)[2,2'-ビピリジン]-5-カルボン酸(4.42g, 16.3mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (100ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (6.25g, 32.6mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(5.0g, 32.6mmol)、シクロヘキシルアミン (2.80ml, 24.45mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、クロロホルムで希釈し、1規定塩酸、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え、析出した結晶をろ取し、エーテルで洗浄した。エチル 5'-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル][2,2'-ビピリジン]-5-カルボキシレート(3.35 g, 58%) を無色結晶として得た。

融点: 176-177℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.19-1.82 (8H, m) 1.44 (3H, t, J=7.0Hz) 2.04-2.10 (2H, m) 4.00-4.04 (1H, m) 4.45 (2H, q, J=7.2Hz) 6.05 (1H, d, J=7.2Hz) 7.20 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz) 8.39-8.45 (1H, m) 8.52-8.57 (2H, m) 9.04-9.05 (1H, m) 9.27-9.29 (1H, m).

(5) 6-[(5-ヒドロキシメチル)ピリジル]-N-シクロヘキシルニコチンアミド

エチル 5'-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル][2,2'-ビピリジン]-5-カルボキシレート (3.20 g, 9.09mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン懸濁液 (30ml-10ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (9ml, 18mmol) を室温で加え、60℃で3時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、6規定塩酸で水層を酸性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カルボン酸 (2.88g, 98%) を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸 (2.88g, 8.89mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (80ml) にN-メチルモルホリン (1.37ml, 12.45mmol) を加え、氷冷下でクロロ炭酸エチル (1.02ml, 10.67mmol) 滴下し、氷冷下で2時間撹拌した。約 -20℃ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.84g, 22.2mmol) を加え、メタノール (40ml) をゆっくりと滴下した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、水層を飽和重層水で塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク

ロロホルム：メタノール=40:1 ～ 10:1）で精製し、6-[(5-ヒドロキシメチル)ピリジル]-N-シクロヘキシルニコチンアミド(1.50g, 54%) を無色結晶として得た。

融点: 213-214℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.18-1.44 (5H, m) 1.65-1.69 (1H, m) 1.77-1.81 (2H, m) 2.00-2.04 (2H, m) 3.96-4.00 (1H, m) 4.69-4.76 (1H, m) 4.73 (2H, s) 7.24 (1H, d, J=5.0Hz) 7.86 (1H, dd, J=1.4, 5.4Hz) 8.23 (1H, dd, J=1.4, 5.4Hz) 8.39-8.43 (2H, m) 8.66 (1H, d, J=1.0Hz) 9.08-9.09 (1H, m).

(6) 6-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}ピリジル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

6-[(5-ヒドロキシメチル)ピリジル]-N-シクロヘキシルニコチンアミド(0.62g, 2.0mmol) のジクロロメタン-ジメチルスルホキシド溶液 (16ml-6ml) にトリエチルアミン (1.12 ml, 8.0mmol)、次いで、３酸化硫黄－ピリジン錯体 (1.28g, 8.0mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (10ml) を氷冷下で加え、室温で 1 時間撹拌した。さらに、トリエチルアミン (0.56 ml, 4.0mmol)、次いで、３酸化硫黄－ピリジン錯体(0.64g, 4.0mmol)を加えて、室温で３０分撹拌した。反応終了後、クロロホルムで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、アルデヒド体 (0.99g) を無色結晶として得た。これは精製せず、このまま次の反応に用いた。

このアルデヒド体 (0.99g, 2.0mmolとする) のメタノール懸濁液 (20ml) に塩化ナトリウム (5g)、3-(アミノメチル)ピリジン (0.33ml, 3.0mmol)、酢酸 (0.35ml, 6.0mmol) を加え、室温で１時間撹拌した。クロロホルム (20ml)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2.94g, 13.9mmol) をすこしずつ加え、室温で４日間撹拌した。飽和重層水を加えて反応を終了させ、クロロホルムで水層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、クロロホルム：メタノール=20:1 ～ 10:1）で精製し、6-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}ピリジル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド(0.42g, 53%) を無色結晶として得た。

融点: 172-173℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.18-1.55 (5H, m) 1.65-1.81 (3H, m) 2.04-2.09 (2H, m) 3.85 (2H, s) 3.90 (2H, s) 4.00-4.04 (1H, m) 6.10 (1H, d, J=7.8Hz) 7.24-7.31 (1H, m) 7.71 (1H, dt, J=2.0, 8.2Hz) 7.84 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz) 8.17 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz) 8.39-8.54 (4H, m) 8.62 (1H, dd, J=1.6, 12.6Hz) 9.01-9.03 (1H, m).

参考例５０

メチル 4-(6-{[3-ピリジルメチル]アミノ}メチル)-3-ピリジル)ベンゾエート

(1) 2-ホルミル-5-ブロモピリジン

2,5-ジブロモピリジン (2.0 g, 8.44mmol) のトルエン溶液 (100ml) を -78℃に冷却し、n-ブチルリチウム (6.4ml, 10mmol) を滴下してそのまま２時間撹拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド(0.85ml, 11mmol) を滴下して１時間 -78℃で撹拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液でを加えて終了させ、室温に戻した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）で精製し、2-ホルミル-5-ブロモピリジン(0.97g, 62%) を無色結晶として得た。

融点:92-93℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 7.85 (1H, dd, J=0.4, 5.4Hz) 8.01-8.05 (1H, m) 8.85-8.86 (1H, m) 10.04 (1H, s).

(2) メチル (6-ホルミル-3-ピリジル)ベンゾエート

2-ホルミル-5-ブロモピリジン (3.0g, 16.1mmol) のアセトニトリル溶液 (80ml) に水 (80ml)、炭酸ナトリウム (3.42g, 32.2mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.93 g, 0.81mmol)、p-カルボキシベンゼンボロン酸 (2.94g, 17.7mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、90℃で 13 時間撹拌した。反応終了後、不溶物をろ過し、アセトニトリルを減圧留去した。水層を１規定塩酸で中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄、減圧乾燥し、カルボン酸 (3.97g) を無色結晶として得た。これはそのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸 (3.97g, 16.1mmol とする)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (50ml) に炭酸カリウム (3.34g, 24.15mmol), ヨウ化メチル (1.21ml,

19.32mmol）を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）で精製し、メチル（6-ホルミル-3-ピリジル）ベンゾエート（1.04 g, 27%, 2 steps）を無色結晶として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 3.97 (3H, s) 7.72 (2H, d, J=8.4Hz) 8.08-8.09 (2H, m) 8.19 (2H, d, J=8.6Hz) 9.04-9.05 (1H, m) 10.64 (1H, s).

(3)メチル 4-(6-{[3-ピリジルメチル]アミノ}メチル)-3-ピリジル)ベンゾエート

メチル（6-ホルミル-3-ピリジル）ベンゾエート(1.04g, 4.31mmol) の メタノール 溶液（20m）に塩化ナトリウム（3g)、3-(アミノメチル)ピリジン（0.66ml, 6.47mmol)、酢酸（0.74ml, 12.93mmol）を加え、室温で４０分撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.37g, 6.47mmol) 室温で２時間撹拌後、さらに3-(アミノメチル)ピリジン（0.66ml, 6.47mmol)、酢酸（0.74ml, 12.93mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.37g, 6.47mmol）を加えて室温で１４時間撹拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させ、酢酸エチルで水層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１からヘキサン：アセトン：メタノール＝１：１：０．１）で精製し、メチル 4-(6-{[3-ピリジルメチル]アミノ}メチル)-3-ピリジル)ベンゾエート(1.26 g, 88%)を淡黄色結晶として得た。

融点:89-90℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 3.89 (3H, s) 3.95 (3H, s) 3.99 (2H, s) 7.24-7.30 (1H, m) 7.41 (1H, d, J=8.2Hz) 7.65 (2H, d, J=8.4Hz) 7.71-7.77 (1H, dt, J=2.2, 7.8Hz) 7.88 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz) 8.14 (2H, d, J=8.4Hz) 8.52 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz) 8.60 (1H, d, J=1.4Hz) 8.82 (1H, dd, J=0.8, 2.6Hz).

実施例２４９

N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(ネオペンチルオキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

1) エチル 4'-{[{[4-(ネオペンンチルオキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

p-ネオペンチルオキシ安息香酸（1.56 g, 6.0mmol）のアセトニトリル懸濁液（20ml）にトリエチルアミン（1.26 ml, 9.0mmol）とジフェニルリン酸アジド（1.42ml, 6.6mmol）を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、エチル 4'-[(3-ピリジル)メチルアミノメチル]-4-ビフェニルカルボキシレート（1.50g, 4.33mmol）を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝1:0-2:1）で精製し、エチル 4'-{[{[4-(ネオペンンチルオキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート（2.61g, 100%）を無色結晶として得た。

融点: 146-147℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.00 (9H, s) 1.41 (3H, t, J=6.8Hz) 3.53 (2H, s) 4.40 (2H, q, J=7.2Hz) 4.58 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.31 (1H, s) 6.80 (2H, d, J=9.2Hz) 7.14 (2H, d, J=8.8Hz) 7.26-7.35 (1H, m) 7.37 (2H, d, J=8.0Hz) 7.61-7.67 (4H, m) 7.74 (1H, dt, J=1.8, 8.0Hz) 8.12 (2H, d, J=8.4Hz) 854-8.57 (2H, m).

2) N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(ネオペンチルオキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-{[{[4-(ネオペンンチルオキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート（1.59 g, 2.88mmol）のエタノール-テトラヒドロフラン溶液（10ml-10ml）に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液（2.8ml, 5.6mmol）を室温で加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カルボン酸を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸のN,N-ジメチルホルムアミド 懸濁液（15ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（1.06g, 5.5mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物（0.85g, 5.5mmol)、シクロヘキシルアミン（0.48ml, 4.13mmol）を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで

希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=3:1-クロロホルム：メタノール=30:1）、さらに再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(ネオペンチルオキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（1.28 g, ２工程で73%）を無色結晶として得た。

融点: 188-189℃

元素分析値$C_{38}H_{44}N_4O_3$として

計算値: C, 75.47; H, 7.33; N, 9.26

実測値: C, 75.23; H, 7.33; N, 9.07

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.00 (9H, s) 1.19-150 (5H, m) 1.64-1.79 (3H, m) 2.02-2.06 (2H, m) 3.53 (2H, s) 3.94-4.01 (1H, m) 4.58 (2H, s) 4.67 (2H, s) 6.06 (1H, d, J=5.4Hz) 6.34 (1H, s) 6.80 (2H, d, J=6.0Hz) 7.15 (2H, d, J=6.0Hz) 7.26-7.37 (3H, m) 7.59-7.63 (4H, m) 7.74 (1H, d, J=5.2Hz) 7.82 (2H, d, J=5.4Hz) 8.55 (2H, d, J=1.8Hz).

実施例２５０

N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

1) エチル 4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

p-(シクロヘキシルメトキシ)安息香酸（1.41 g, 6.0mmol）のアセトニトリル懸濁液（20ml）にトリエチルアミン（1.26 ml, 9.0mmol）とジフェニルリン酸アジド（1.42ml, 6.6mmol）を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、エチル 4'-[(3-ピリジル)メチルアミノメチル]-4-ビフェニルカルボキシレート（1.50g, 4.33mmol）を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝1:0-2:1）で精製し、エチル 4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}

[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート(2.56g, 100%) を無色結晶として得た。

融点: 188-189℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.97-1.31 (5H, m) 1.41 (3H, t, J=7.0Hz) 1.70-1.87 (6H, m) 3.70 (2H, d, J=6.2Hz) 4.40 (2H, q, J=7.0Hz) 4.58 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.27 (1H, s) 6.79 (2H, d, J=8.8Hz) 7.14 (2H, d, J=9.0Hz) 7.26-7.33 (1H, m) 7.37 (2H, d, J=8.2Hz) 7.62-7.67 (4H, m) 7.74 (1H, dt, J=1.8, 8.0Hz) 8.12 (2H, d, J=8.4Hz) 8.54-8.57 (2H, m).

2) N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (1.53 g, 2.65mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン 溶液 (10ml-10ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml, 5.0mmol) を室温で加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カルボン酸を無色結晶 (1.30g) として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸のN,N-ジメチルホルムアミド 懸濁液 (15ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.86g, 4.5mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.69g, 4.5mmol)、シクロヘキシルアミン (0.39ml, 3.38mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル=3:1-クロロホルム：メタノール=30:1)、さらに再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)アニリノ]カルボニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.77 g, 46%) を無色結晶として得た。

融点: 196-197℃

元素分析値$C_{40}H_{46}N_4O_3$ として

計算値: C, 76.19; H, 7.35; N, 8.88

実測値: C, 75.97; H, 7.34; N, 8.71

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 0.98-1.50 (10H, m) 1.67-1.85 (9H, m) 2.02-2.06 (2H, m) 3.69 (2H, d, J=4.2Hz) 3.98-4.01 (1H, m) 4.58 (2H, s) 4.68 (2H, s) 6.04 (1H, d, J=5.4Hz) 6.30 (1H, s) 6.78 (2H, d, J=5.8Hz) 7.15 (2H, d, J=6.2Hz) 7.26-7.37 (3H, m) 7.59-7.64 (4H, m) 7.72-7.76 (1H, m) 7.82 (2H, d, J=5.4Hz) 8.56 (1H, s)

実施例２５１

N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

1) エチル 4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

p-(2-チエニルメトキシ)安息香酸 (0.76 g, 3.24mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) にトリエチルアミン (0.68 ml, 4.9mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.77ml, 3.6mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、エチル 4'-[(3-ピリジル)メチルアミノメチル]-4-ビフェニルカルボキシレート (0.94g, 2.7mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル＝1:0-～4:1) で精製し、エチル 4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート(1.22g, 78%) を無色結晶として得た。

融点: 173-174℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.41 (3H, t, J=4.8Hz) 4.40 (2H, q, J=4.8Hz) 4.58 (2H, s) 4.68 (2H, s) 5.16 (2H, s) 6.32 (1H, s) 6.88 (2H, d, J=6.2Hz) 6.96-6.99 (1H, m) 7.06-7.08 (1H, m) 7.17 (2H, d, J=5.8Hz) 7.28-7.32 (2H, m) 7.36 (2H, d, J=5.6Hz) 7.61-7.67 (4H, m) 7.71-7.75 (1H, m) 8.12 (2H, d, J=5.8Hz) 8.55-8.56 (2H, m).

2) N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (1.11 g, 1.92mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン 溶液 (10ml-10ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2ml, 4.0mmol) を室温で加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄して、カルボン酸を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸(1.92mmolとする) のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (20ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.74g, 3.84mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.59g, 3.84mmol)、シクロヘキシルアミン (0.33ml, 2.88mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=1:0-～30:1)、さらに再結晶 (ヘキサン－酢酸エチル) で精製し、N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.98 g, 81%) を無色結晶として得た。

融点: 150-151℃

元素分析値$C_{38}H_{38}N_4O_3S$ として

計算値: C, 72.35; H, 6.07; N, 8.88

実測値: C, 72.11; H, 6.03; N, 8.78

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.19-1.50 (5H, m) 1.69-1.78 (3H, m) 2.02-2.07 (2H, m) 3.98-4.01 (1H, m) 4.58 (2H, s) 4.68 (2H, s) 5.16 (2H, s) 6.02 (1H, d, J=5.4Hz) 6.32 (1H, s) 6.89 (2H, d, J=6.0Hz) 6.98 (1H, dd, J=2.2, 3.4Hz) 7.07-7.08 (1H, m) 7.17 (2H, d, J=4.4Hz) 7.28-7.37 (4H, m) 7.60-7.64 (4H, m) 7.74 (1H, dt, J=1.0, 5.0Hz) 7.82 (2H, d, J=5.6Hz)

実施例２５２

N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(ネオペンチルオキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

1) エチル 4'-{[{[4-(ネオペンチルオキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

エチル 4'-[(3-ピリジル)メチルアミノメチル]-4-ビフェニルカルボキシレート (0.87g, 2.5mmol) のアセトニトリル溶液 (15ml) にトリエチルアミン (0.53ml, 3.8mmol) と4-(ネオペンチルオキシ)ベンゼンスルホニルクロライド (0.58g, 2.25mmol) を室温で加え、３０分撹拌した。反応終了後、クロロホルムで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、 クロロホルム：酢酸エチル＝４：１）で精製し、エチル 4'-{[{[4-(ネオペンチルオキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート(1.09g, 85%) を淡黄色結晶として得た。

融点: 131-132℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.06 (9H, s) 1.41 (3H, t, J=7.0Hz) 3.66 (2H, s) 4.32, 4.33 (4H, each s) 4.40 (2H, q, J=7.2Hz) 7.01 (2H, d, J=8.8Hz) 7.16 (2H, d, J=8.4Hz) 7.46 (2H, d, J=8.4Hz) 7.49-7.55 (1H, m) 7.58 (2H, d, J=8.8Hz) 7.80 (2H, d, J=9.2Hz) 8.10 (2H, d, J=8.4Hz) 8.25 (1H, d, J=1.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

2) N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(ネオペンチルオキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-{[{[4-(ネオペンチルオキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (1.0 g, 1.76mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン溶液 (10ml-10ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.8ml, 3.6mmol) を室温で加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カルボン酸を無色結晶 (0.89g, 1.64mmol) として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸 (1.64mmolとする) の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.63g, 3.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.51g, 3.28mmol)、シ

クロヘキシルアミン（0.28ml，2.46mmol）を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=4:1次いでクロロホルム：メタノール=30:1）、さらに再結晶（クロロホルムーヘキサン）で精製し、N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(ネオペンチルオキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.72 g，２工程で65%）を無色結晶として得た。

融点：208-209℃

元素分析値$C_{37}H_{43}N_3O_4S$ として

計算値：C，71.01；H，6.93；N，6.71

実測値：C，70.93；H，6.93；N，6.56

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.06 (9H, s) 1.19-1.30 (3H, m) 1.38-1.51 (2H, m) 1.64-1.79 (3H, m) 2.02-2.06 (2H, m) 3.67 (2H, s) 3.95-4.01 (1H, m) 4.32, 4.33 (4H, each s) 6.00 (1H, d, J=5.6Hz) 7.02 (2H, d, J=6.2Hz) 7.10-7.16 (3H, m) 7.43 (2H, d, J=5.6Hz) 7.50-7.53 (1H, m) 7.57 (2H, d, J=5.4Hz) 7.79-7.82 (4H, m) 8.24 (1H, s) 8.42-8.44 (1H, m)

実施例２５３

N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

エチル 4'-[(3-ピリジル)メチルアミノメチル]-4-ビフェニルカルボキシレート(1.0 g，2.89mmol）のアセトニトリル溶液（15ml）にトリエチルアミン（0.61ml，3.9mmol）と4-(シクロヘキシルメトキシ)ベンゼンスルホニルクロライド（0.99g，3.48mmol）を室温で加え、１時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、クロロホルム：酢酸エチル＝４：１）で精製し、エチル 4'-{[{[4-(シクロ

ヘキシルメトキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート(1.42g, 82%)を淡黄色結晶として得た。

融点: 142-144℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.03-1.38 (5H, m) 1.41 (3H, t, J=6.8Hz) 1.68-1.90 (6H, m) 3.81 (2H, d, J=6.0Hz) 4.33 (4H, s) 4.40 (2H, q, J=7.4Hz) 6.99 (2H, d, J=8.8Hz) 7.10-7.17 (3H, m) 4.45 (2H, d, J=8.0Hz) 7.49-7.55 (1H, m) 7.58 (2H, d, J=8.6Hz) 7.80 (2H, d, J=8.8Hz) 8.10 (2H, d, J=8.6Hz) 8.24 (1H, d, J=1.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.4, 4.6Hz).

2) N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

エチル 4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート(1.09 g, 1.84mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン 溶液 (10ml-10ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.9ml, 3.8mmol) を室温で加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カルボン酸を無色結晶 (1.03g, 1.81mmol) を得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸 (1.64mmolとする) の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.70g, 3.62mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.56g, 3.62mmol)、シクロヘキシルアミン (0.31ml, 2.71mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル=1:1次いでクロロホルム：メタノール=30:1)、さらに再結晶 (クロロホルムーヘキサン)で精製し、N-シクロヘキシル-4'-{[{[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.91 g, ２工程で76%) を無色結晶として得た。

融点: 203-205℃

元素分析値$C_{39}H_{45}N_3O_4S$ として

計算値: C, 71.86; H, 6.96; N, 6.45

実測値: C, 71.44; H, 6.92; N, 6.27

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.05-1.50 (10H, m) 1.70-1.89 (9H, m) 2.03-2.08 (2H, m) 3.82 (2H, d, J=4.2Hz) 3.95-4.05 (1H, m) 4.32, 4.33 (4H, each s) 6.00 (1H, d, J=5.4Hz) 6.99 (2H, d, J=6.0Hz) 7.11-7.16 (3H, m) 7.44 (2H, d, J=5.4Hz) 7.49-7.58 (3H, m) 7.78-7.82 (4H, m) 8.25 (1H, s) 8.43-8.44 (1H, m)

実施例２５４

4-{[({4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)(3-ピリジルメチル)アミノ]スルホニル}-3',4',5'-トリメトキシ-1,1'-ビフェニル

4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル]-(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル(4.26g, 7.0mmol)、3,4,5-トリメトキシベンゼンボロン酸(1.78g, 8.40mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(243g, 0.21mmol)、炭酸ナトリウム(1.48g, 14.0mmol)、トルエン(100ml)、水(50ml)の混合液を窒素雰囲気下、4時間加熱還流した。酢酸エチル(300ml)を加えてセライトで不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製して、4-{[({4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-[1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)(3-ピリジルメチル)アミノ]スルホニル}-3',4',5'-トリメトキシ-1,1'-ビフェニル(4.59g, 93%)を結晶として得た。

融点 122-125℃(分解).

IRν max^{KBr}cm^{-1}:1740,1709,1588,1345,1242,1161,1134,822.

元素分析値$C_{39}H_{41}N_3O_7S\cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C,66.46; H,6.01; N, 5.96

実測値: C,66.52; H,6.12; N,5.61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.53(9H,s,Bu^t), 3.92(3H,s), 4.39(6H,s), 6.55(1H,s),

6.80(2H,s), 7.11(2H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.20(1H,m), 7.35-7.50(6H,m), 7.50-7.60(1H,m), 7.71(2H,d, J=8.0Hz), 7.92(2H,d,J=8.0Hz), 8.31(1H,d,J=1.4Hz), 8.46(1H,dd,J=4.8,1.8Hz).

実施例２５５

N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]-アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド

（１）N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-3',4',5'-トリメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド 二塩酸塩

4-{[({4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)(3-ピリジルメチル)アミノ]スルホニル}-3',4',5'-トリメトキシ-1,1'-ビフェニル (4.0g, 5.75mmol)のエタノール(20ml)溶液に濃塩酸(10ml)を加えて50℃で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物にジエチルエーテルを加えて粉末として、N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-3',4',5'-トリメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド二塩酸塩(3.7g, 98%)を非結晶性粉末として得た。

IR $\nu max^{KBr} cm^{-1}$:1590,1499,1343,1250,1159,1125,820.

元素分析値$C_{34}H_3N_3O_5S \cdot 2HCl$ として、

計算値: C,61.07; H,5.28; N, 6.28

実測値: C,61.35; H,5.47; N,5.83.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 300MHz) δ: 3.71(3H,s), 3.88(6H,s), 4.45(2H,s), 4.55(2H,s), 7.01(2H,s), 7.10-7.40(4H,m), 7.43(2H,d,J=7.8Hz), 7.62(2H,d,J=7.8Hz), 7.60-7.75(1H,m), 7.97(4H,s), 8.00-8.10(1H,m), 8.49(1H,s), 8.59(1H,d,J=5.7Hz).

（２）N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]-アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-3',4',5'-トリメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド 二塩酸塩 (0.80g,

1.2mmol)とクロロホルム (20ml)、飽和重曹水(10ml)の混合液にシクロヘキサンカルボニルクロリド(0.19ml, 1.44mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド (0.72g, 85%)を結晶として得た。

融点193-196℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:3364, 1684, 1590, 1514, 1335, 1157, 1127, 903, 826.

元素分析値 $C_{41}H_{43}N_3O_6S$ として、

計算値: C, 69.76; H, 6.14; N, 5.95

実測値: C, 69.50; H, 6.25; N, 5.78.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H, m), 2.10-2.40(1H, m), 3.92(3H, s), 3.95(6H, s), 4.39(2H, s), 6.80(2H, s), 7.05-7.30(4H, m), 7.35-7.75(8H, m), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.92(2H, d, J=8.8Hz), 8.30-8.40(1H, m), 8.40-8.50(1H, m).

実施例２５６

2,4-ジフルオロ-N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]ベンズアミド

N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]-アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド 二塩酸塩(0.80g, 1.2mmol)とクロロホルム (20ml)、飽和重曹水(10ml)の混合液に2,4-ジフロオロベンゾイルクロリド(0.18ml, 1.44mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、2,4-ジフルオロ-N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-ベンズアミド (0.72g, 82%)を結晶として得た。

融点167-169℃.

IRνmax^{KBr}cm^{-1}:1667,1595,1501,1339,1250,1157,1128,822.

元素分析値 $C_{41}H_{35}F_2N_3O_6S$として、

実測値: C,66.82; H,4.82; N,5.59.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.92(3H,s), 3.95(6H,s), 4.40(2H,s), 6.81(2H,s), 6.90-7.05(1H,m), 7.05-7.25(5H,m), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 7.55(2H,d,J=8.4Hz), 7.71(4H,d,J=8.4Hz), 7.93(2H,d,J=8.4Hz), 8.20-8.30(1H,m), 8.31(1H,m), 8.35-8.50(2H,m).

実施例２５７

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-

ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル(5.65g, 9.28mmol)のエタノール(50ml) 溶液に濃塩酸(30ml)を加えて60℃で30分間撹拌した。反応液を減圧乾固した。2-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (2.84g, 13.9mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド(1滴)、塩化チオニル(10ml)の混合液を１時間加熱環流した後、減圧留去して2-(トリフルオロメチル)フェニルアセチルクロリドを得た。本酸クロリドと上で得たアミノ体をクロロホルム(100ml)と飽和重曹水(100ml)の混合液中で２時間撹拌した。クロロホルム層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)-アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (5.4g, 84%)を結晶として得た。

融点152-153℃.

IRνmax^{KBr}cm^{-1}:3333,1667,1537,1337,1316,1157,1113.

元素分析値 $C_{34}H_{27}BrF_3N_3O_3S$ として、

計算値: C,58.79; H,3.92; N, 6.05

実施例: C,58.72; H,3.66; N,6.13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.92(2H,s), 4.34(4H,s), 7.08(2H,d,J=8.0Hz), 7.15(1H,dd,

J=8.4, 5.2Hz), 7.21(1H, s), 7.39(2H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.80(13H, m), 8.25-8.35(1H, m), 8.40-8.50(1H, m).

実施例２５８

N-(4'-{[{[4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

（１）N-(4'-{[[(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(1.39g, 2.00mmol)と4-ホルミルフェニルボロン酸 (0.36g, 2.43mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(69.3mg, 0.06mmol)、炭酸ナトリウム(0.42g, 4.0mmol)、トルエン(50ml)、水(30ml)の混合液を窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。酢酸エチル(100ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-(4'-{[[(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (1.25g, 87%)を結晶として得た。

融点178-180℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:1705, 1605, 1537, 1499, 1346, 1319, 1159, 1111.

元素分析値$C_{41}H_{32}F_3N_3O_4S$として、

計算値: C, 68.42; H, 4.48; N, 5.84

実施例: C, 68.30; H, 4.51; N, 5.94.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.93(2H, s), 4.40(4H, s), 7.12(2H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.25(1H, m), 7.23(1H, s), 7.30-7.65(11H, m), 7.70-7.85(4H, m), 7.90-8.10(4H, m), 8.25-8.35(1H, m), 8.40-8.50(1H, m), 10.10(1H, s).

（２）N-(4'-{[{[4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニ

ル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-(4'-{[[(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (0.90g, 1.25mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(30ml-50ml)溶液に水素化ほう素ナトリウム(71mg, 1.88mmol)を加えて、1時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えてクロロホルム (100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=2:1)で精製して、N-(4'-{[{[4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(0.84g, 93%)を結晶として得た。

融点212-213℃.

IRν max^{KBr}cm^{-1}:3480,1690,1541,1319,1157,1117.

元素分析値$C_{41}H_{34}F_3N_3O_4S$ として、

計算値: C,68.22; H,4.75; N, 5.82

実施例: C,68.08; H,4.73; N,5.82.

^{1}H-NMR($CHCl_3$, 300MHz) δ: 3.95(2H,s), 4.40(2H,s), 4.58(2H,d,J=5.4Hz), 5.30(1H,d,J=5.4Hz), 7.15-7.30(3H,m), 7.40-7.80(16H,m), 7.91(2H,d,J=8.0Hz), 7.98(2H,d,=8.0Hz), 8.29(1H,brs), 8.30-8.40(1H,m), 10.31(1H,s).

実施例２５９

N-(4'-{[{[2'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)-アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

（１） N-(4'-{[[(2'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチ

ル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (1.39g, 2.00mmol)と2-ホルミルフェニルボロン酸(0.36g, 2.43mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(69.3mg, 0.06mmol)、炭酸ナトリウム(0.42g, 4.0mmol)、トルエン(50ml)、水(30ml)の混合液を窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。酢酸エチル(100ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-(4'-{[[(2'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (1.39g, 95%)を結晶として得た。

融点206-208℃.

IR $\nu max^{KBr} cm^{-1}$:3320,1684,1595,1534,1339,1321,1155,1111,1067,1040.

元素分析値$C_{41}H_{32}F_3N_3O_4S \cdot 3/4H_2O$ として、

計算値: C,67.16; H,4.60; N, 5.73

実施例: C,67.07; H,4.43; N,5.56.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.93(2H,s), 4.43(4H,s), 7.12(2H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.25(1H,m), 7.35-7.80(17H,m), 7.96(2H,d,J=8.0Hz), 8.25-8.40(1H,m), 8.46(1H,d,J=4.0Hz), 9.97(1H,s).

(2) N-(4'-{[{[2'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)-アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-(4'-{[[(2'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド 14(0.90g, 1.25mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(20ml-20ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(71mg, 1.88mmol)を加えて、1時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)で精製して、N-(4'-{[{[2'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メ

チル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (0.84g, 93%)を結晶として得た。

融点149-150℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:3409,1682,1603,1541,1358,1339,1319,1159,1119.

元素分析値 $C_{41}H_{34}F_3N_3O_4S$ として、

計算値: C,68.22; H,4.75; N, 5.82

実施例: C,68.25; H,4.91; N,5.59.

^{1}H-NMR($CHCl_3$, 300MHz) δ: 3.53(2H,s), 3.93(2H,s), 4.41(2H,s), 4.45(2H,s), 4.61(2H,s), 7.15-7.35(6H,m), 7.35-7.65(14H,m), 7.73(1H,d,J=8.4Hz), 7.75-7.80(1H,m), 7.90(2H,d,=8.4Hz), 8.35-8.45(1H,m).

実施例２６０

N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド 塩酸塩

N-(4'-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(1.04g, 1.50mmol)と3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(0.38g, 1.80mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(52mg, 0.045mmol)、炭酸ナトリウム(0.32g, 3.0mmol)、トルエン(100ml)、水(30ml)の混合液を窒素雰囲気下、2時間加熱還流した。酢酸エチル(100ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)で精製して、を油状物として得た。本油状物を酢酸エチル(20ml)に溶解し、4規定 塩化水素/酢酸エチル(2ml)を加えて振り混ぜた。溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルを加えて粉末として、N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-アセトアミド 塩酸塩(1.04g, 84%)を非結晶性粉末として得た。

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:1688,1593,1532,1499,1343,1316,1159,1125,1038.

元素分析値 $C_{43}H_{38}F_3N_3O_6S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として、

計算値: C, 62.43; H, 4.87; N, 5.08

実施例実測値: C, 62.65; H, 5.08; N, 5.16.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 3.73(3H, s), 3.90(6H, s), 4.46(2H, s), 4.57(2H, s), 7.02(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.0Hz), 7.43(2H, d, J=8.0Hz), 7.50-7.80(11H, m), 7.99(2H, s), 8.60-8.70(1H, m), 10.39(1H, s).

実施例２６１

6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド (0.81g, 2.02mmol) のジクロロメタン溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.565ml, 4.04mmol) と4-ビフェニルスルホニルクロライド (0.77g, 3.03 mmol) を室温で加え、そのまま終夜撹拌した。飽和重層水で反応を終了させ、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムのみから、 クロロホルム : メタノール=50:1 ～ 20:1) を行った後、再結晶 (クロロホルム-ヘキサン) で精製し、6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド(0.88g, 71%) を無色結晶として得た。

融点 : 209-210℃

元素分析値$C_{37}H_{36}N_4O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 71.01; H, 5.96; N, 8.98

実測値: C, 71.00; H, 5.75; N, 8.90

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.03 (1H, br) 4.38 (2H, s) 4.42 (2H, s) 6.06 (1H, d, J=7.8Hz) 7.11-7.21 (3H, m) 7.41-7.55 (4H, m) 7.61-7.65 (2H, dd, J=1.4, 7.8Hz) 7.70-7.78 (3H, m) 7.87 (2H, d, J=8.4Hz) 7.94 (2H, d, J=8.4Hz) 8.13 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz) 8.28 (1H, s) 8.43-8.45 (1H, m) 8.98 (1H, d, J=2.2Hz)

実施例２６２

6-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド　塩酸塩

6-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド(0.40g, 0.67mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20ml) に 4規定塩化水素－酢酸エチル (5ml) を滴下し、室温で 5 分撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じた結晶をろ取し、再結晶 (エタノール-エーテル) で精製し、6-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド　塩酸塩 (0.38g, 85%) を無色固体として得た。

融点: 244-245℃

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 68.30; H, 6.34; N, 10.48

実測値: C, 68.20; H, 6.35; N, 10.40

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.5 (5H, m) 1.5-2.0 (5H, m) 3.78 (1H, s) 4.83 (2H, s) 7.27-7.34 (1H, m) 7.39-7.47 (4H, m) 7.55-7.68 (6H, m) 8.01-8.17 (4H, m) 8.37 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz) 8.49-8.58 (2H, m) 8.82-8.87 (2H, m) 9.07-9.10 (2H, m).

実施例２６３

6-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

p-フェニル安息香酸 (0.56g, 2.8mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) にトリエチルアミン (0.59ml, 4.2mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.67ml, 3.08mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド(0.80g, 2.0mmol)、ジクロロメタン (10ml) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみから、クロロホルム : メタノール=30:1 to 20:1)を行ったのち、クロロホルムに不溶な固体をセライトでろ過した後で、

再結晶（クロロホルム-ヘキサン）により精製し、6-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド（1.06g, 89%）を無色結晶として得た。

融点 : 161-163℃

元素分析値$C_{38}H_{37}N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 75.47; H, 6.33; N, 11.58

実測値: C, 75.61; H, 6.53; N, 11.45

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-2.0 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.03 (1H, br) 4.63 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.11 (1H, d, J=8.0Hz) 6.55 (1H, s) 7.28-7.56 (12H, m) 7.77 (2H, d, J=8.4Hz) 8.05 (2H, d, J=8.4Hz) 8.15 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz) 8.58 (1H, s) 9.00 (1H, d, J=1.8Hz)

実施例２６４

6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド２塩酸塩

6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド(0.38g, 0.616mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン溶液（5ml-20ml）に 4規定塩化水素－酢酸エチル（5ml）を滴下し、室温で 5 分撹拌した。溶媒を減圧濃縮して生じた結晶をろ取し、再結晶（エタノール-エーテル） で精製し、6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド２塩酸塩（0.34g, 80%）を無色固体として得た。

融点: 181-183℃

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O_3S \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として

計算値: C, 63.64; H, 6.06; N, 8.02

実測値: C, 63.47; H, 5.73; N, 7.82

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ (ppm) 1.0-1.5 (5H, m) 1.5-2.0 (5H, m) 3.80 (1H, br) 4.53 (2H, s) 7.34 (2H, d, J=8.4Hz) 7.47-7.59 (3H, m) 7.76-7.86 (3H, m) 7.94-8.07 (3H, m) 8.25-8.34 (2H, m) 8.51 (1H, d, J=8.0Hz) 8.62 (1H, s) 8.67 (1H, d, J=5.4Hz) 9.06 (1H, d, J=1.8Hz).

実施例２６５

6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

1) N-シクロヘキシル-4'-{[(2-ブロモスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド (0.41g, 1.02mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) にトリエチルアミン (0.29ml, 2.04mmol) と2-ブロモベンゼンスルホニルクロライド (0.39g, 1.53mmol) を室温で加え、３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみから、クロロホルム：メタノール＝３０：１)で精製し、N-シクロヘキシル-4'-{[(2-ブロモスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.31g, 49%) を淡赤色非結晶性粉末として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.90-4.10 (1H, br) 4.46 (4H, s) 6.01 (1H, d, J=8.4Hz) 7.17-7.26 (4H, m) 7.44-7.55 (3H, m) 7.75-7.92 (2H, m) 7.94 (2H, d, J=8.0Hz) 8.13-8.24 (3H, m) 8.51 (1H, d, J=4.4Hz) 9.00 (1H, d, J=2.2Hz).

2) 6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

N-シクロヘキシル-4'-{[(2-ブロモスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(0.30g, 0.484mmol) のトルエン溶液 (15ml) に水 (5ml)、炭酸ナトリウム (0.11g, 0.968mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.028g, 0.024mmol)、フェニルボロン酸 (0.071g, 0.58mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、加熱還流で終夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1 ～ ヘキサン:アセトン=1:1) で精製し、6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-2-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シ

クロヘキシルニコチンアミド(0.16g, 54%) を淡赤色非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 71.01; H, 5.96; N, 8.95

実測値: C, 70.85; H, 5.77; N, 8.58

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.2-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.76 (4H, s) 4.0-4.2 (1H, br) 6.25 (1H, d, J=6.6Hz) 6.99 (2H, d, J=8.4Hz) 7.07-7.37 (5H, m) 7.40-7.73 (6H, m) 7.85 (2H, d, J=8.0Hz) 8.02 (1H, d, J=1.8Hz) 8.16 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz) 8.26 (1H, dd, J=1.6, 8.2Hz) 8.43 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz).

実施例２６６

N-[6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド (0.8g, 2.0mmol)のN, N−ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に4-ビフェニルスルホニル クロリド (0.66g, 2.6mmol)とトリエチルアミン(0.42ml, 3.0mmol)を加えて室温で30分間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×２)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-[6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.71g, 58%)を結晶として得た。

融点190-191℃.

IRν max^{KBr}cm^{-1}:3331,1669,1528,1507,1480,1337,1157.

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O_3$として、

計算値: C,72.05; H,5.88; N, 9.08

実測値: C,71.71; H,5.87; N,8.97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 4.38(2H,s), 4.41(2H,s), 7.10-7.20(3H,m), 7.33(1H,s), 7.40-7.60(4H,m), 7.60-7.70(3H,m), 7.70-7.90(4H,m), 7.95(2H,d,J=8.4Hz), 8.25-8.40(2H,m), 8.40-

8.50(1H,m), 8.55-8.60(1H,m).

実施例２６７

N-[6-(4-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサン-カルボキサミド(0.8g, 2.0mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に4-フェノキシフェニルスルホニルクロリド(0.54g, 2.4mmol)とトリエチルアミン(0.56ml, 4.0mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に飽和重曹水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×２)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1～1:1)で精製して、N-[6-(4-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド (0.84g, 65%)を結晶として得た。

融点 191-193℃.

IR ν max^{KBr} cm^{-1}:3374,1682,1584,1532,1487,1323,1238,1154,1090,905.

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O_4S \cdot 1/2H_2O$ として、

計算値: C,69.24; H,5.81; N, 8.73

実測値: C,69.27; H,5.72; N,8.73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 4.34(2H,s), 4.36(2H,s), 7.00-7.60(12H,m), 7.66(1H,d,J=8.4Hz), 7.82(4H,d,J=8.8Hz), 8.20-8.40(2H,m), 8.40-8.50(1H,m), 8.55-8.60(1H,m).

実施例２６８

N-[6-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(2.0g, 5.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に4-ブロモフェニルスルホニル クロリド (1.40g, 5.5mmol)とトリエチルアミン(1.39ml, 10.0mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に水(150ml)を加えて酢酸エチル(150ml×２)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで

乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1-1:2)で精製して、N-[6-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(1.90g, 61%)を結晶として得た。

融点 209-210℃.

IRν max^{KBr}cm^{-1}:3339,1692,1667,1526,1507,1339,1161,1088.

元素分析値 $C_{31}H_{31}BrN_4O_3S\cdot 1/2H_2O$として、

計算値: C,59.23; H,5.13; N, 8.91

実測値: C,58.96; H,5.27; N,8.79.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.15(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 4.34(2H,s), 4.37(2H,s), 7.11(2H,d,J=8.0Hz), 7.15-7.25(1H,s), 7.32(1H,s), 7.45-7.60(1H,m), 7.60-7.80(5H,m), 7.82(2H,d,J=8.0Hz), 8.25-8.40(2H,m), 8.40-8.55(1H,m), 8.55-8.60(1H,m).

実施例２６９

N-(6-{4-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル]フェニル}-3-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-[6-(4-{[([4-ブロモフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-フェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.68g, 1.1mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンゼンボロン酸(0.25g, 1.32mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(38mg, 0.033mmol)、炭酸ナトリウム(0.23g, 2.2mmol)、トルエン(100ml)、水(50ml)の混合液を窒素雰囲気下、5時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えてセライトで不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-(6-{4-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル]フェニル}-3-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.59g, 79%)を結晶として得た。

融点 218-222℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:1663,1530,1507,1480,1327,1159,1127,1073.

元素分析値 $C_{38}H_{35}F_3N_4O_3S$ として、

計算値: C,66.65; H,5.15; N, 8.18

実測値: C,66.29; H,5.11; N,8.11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 4.40(4H,s), 4.42(2H,s), 7.14(2H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.25(1H,m), 7.29(1H,s), 7.50-7.62(1H,m), 7.64(1H,d,J=8.8Hz), 7.70-7.90(8H,m), 7.97(2H,d,J=8.6Hz), 8.25-8.40(2H,m), 8.40-8.50(2H,m), 8.55(1H,d,J=2.6Hz)

実施例２７０

N-{6-[4-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]-アミノ}メチル)フェニル]-3-ピリジル}シクロヘキサンカルボキサミド

N-[6-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.68g, 1.10mmol)、3,4,5-トリメトキシベンゼンボロン酸(0.28g, 1.32mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(38mg, 0.033mmol)、炭酸ナトリウム(0.23g, 2.2mmol)、トルエン(50ml)、水(20ml)の混合液を窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えてセライトで不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製して、N-{6-[4-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)フェニル]-3-ピリジル}シクロヘキサンカルボキサミド(0.67g, 86%)を結晶として得た。

融点 198-199℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:3343,1663,1591,1530,1508,1343,1159,1130,1094,1009.

元素分析値 $C_{40}H_{42}N_4O_6S$ として、

計算値: C,67.97; H,5.99; N, 7.93

実測値: C,67.52; H,5.95; N,7.85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 3.92(3H,s),

3.95(6H,s), 4.38(2H,s), 4.40(2H,s), 6.80(2H,s), 7.14(2H,d,J=8.4Hz), 7.10-7.25(1H,m), 7.31 (1H,s), 7.50-7.60(1H,m), 7.64(2H,d,J=8.6Hz), 7.71(2H,d,J=8.4Hz), 7.81(2H,d,J=8.4Hz), 8.25-8.40(2H,m), 8.56(1H,d,J=2.6Hz).

実施例２７１

N-[6-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロ-メチル)フェニル]アセトアミド 20(1.76g, 3.69mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に4-ブロモフェニルスルホニル クロリド (1.04g, 4.06mmol)とトリエチルアミン(1.03ml, 7.39mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×２)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-[6-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (1.60g, 62%)を結晶として得た。

融点 180-181℃.

IRν max^{KBr}cm^{-1}:3322,1672,1574,1508,1339,1318,1159,1127,772.

元素分析値 $C_{33}H_{26}BrF_3N_4O_3S$ として、

計算値: C,56.98; H,3.77; N, 8.06

実測値: C,56.86; H,3.69; N,7.96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 3.96(2H,s), 4.33(2H,s), 4.36(2H,s), 7.10(2H,d,J=8.6Hz), 7.10-7.20(1H,m), 7.40-7.90(13H,m), 8.15-8.25(1H,m), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(1H,m), 8.51(1H,d,J=2.2Hz).

実施例２７２

N-[6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-[6-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロ-メチル)フェニル]アセトアミド(0.715g, 1.5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に4-ビフェニルスルホニル クロリド (0.49g, 1.95mmol)とトリエチルアミン(0.42ml, 3.0mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×２)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1～1:1)で精製して、N-[6-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (0.68g, 65%)を結晶として得た。

融点 199-200℃.

IRν max^{KBr}cm^{-1}:3330,1671,1510,1480,1337,1319,1155,1113.

元素分析値$C_{39}H_{31}F_3N_4O_3S$ として、

計算値: C,66.75; H,4.60; N, 7.98

実測値: C,66.44; H,4.41; N,7.99.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 3.95(2H,s), 4.38(2H,s), 4.40(2H,s), 7.13(2H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.20(1H,m), 7.40-7.70(12H,m), 7.70-7.90(4H,m), 7.94(2H,d,J=8.6Hz), 8.10-8.23(1H,m), 8.29(1H,s), 8.40-8.50(1H,m), 8.50-8.60(1H,m).

実施例２７３

N-{6-[4-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)フェニル]-3-ピリジル}-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド 二塩酸塩

N-[6-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-ピリジル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (1.04g, 1.5mmol)、3,4,5-トリメトキシベンゼンボロン酸(0.38g, 1.80mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(52mg, 0.045mmol)、炭酸ナトリウム(0.32g, 3.0mmol)、トルエン(100ml)、水(50ml)の混合液を窒素雰囲気下、2時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えてセライトで不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリ

カゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製して、得られた油状物をエタノール(5ml)に溶解し、4規定塩化水素/酢酸エチル(2ml)を加えて溶媒を減圧留去した。残留物にジエチルエーテルを加えて粉末として、N-{6-[4-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)フェニル]-3-ピリジル}-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド 二塩酸塩(1.14 g, 87%)を非結晶性粉末として得た。

IRν max^{KBr}cm^{-1}:1701,1561,1343,1316,1159,1125.

元素分析値 $C_{42}H_{37}F_3N_4O_6S\cdot 2HCl\cdot 1/2H_2O$ として、

計算値: C,58.33; H,4.66; N, 6.48

実測値: C,58.62; H,4.54; N,6.34.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ: 3.73(3H,s), 3.90(6H,s), 4.03(2H,s), 4.51(2H,s), 4.62(2H,s), 7.03(1H,s), 7.32(2H,d,J=8.0Hz), 7.40-8.10(12H,m), 8.11(2H,s), 8.26(2H,d,J=8.0Hz), 8.60(1H,s), 8.60-8.75(1H,m), 8.93(1H,s), 10.98(1H,brs).

実施例２７４

N-[5-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサン-カルボキサミド(1.0g, 2.50mmol)のアセトニトリル-N, Nージメチルホルムアミド(20ml-20ml)溶液に4-ビフェニルスルホニルクロリド (0.76g, 3.0mmol)とトリエチルアミン(0.7ml, 5.0mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水(100ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、N-[5-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド (1.02g, 66%)を結晶として得た。

融点179-180℃.

IRν max^{KBr}cm^{-1}: 1698,1537,1337,1159,1096,841.

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O_3$ として、

計算値: C,72.05; H,5.88; N, 9.08

実施例: C,72.06; H,5.94; N,9.05.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.15-2.40(1H,m), 4.39(2H,s), 4.40(2H,s), 7.10-7.20(3H,m), 7.39(2H,d,J=8.0Hz), 7.40-7.60(4H,m), 7.60-7.70(2H,m), 7.76(2H,d,J=8.4Hz), 7.75-7.90(1H,m), 7.90-8.00(3H,m), 8.25-8.35(2H,m), 8.40-8.50(2H,m).

実施例２７５

N-[5-(4-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサン-カルボキサミド(1.0g, 2.50mmol)のアセトニトリル-N, N－ジメチルホルムアミド(10ml-10ml)溶液に4-フェノキシフェニルスルホニルクロリド(0.87g, 3.25mmol)とトリエチルアミン(0.7ml, 5.0mmol)を加えて室温で30分時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水(100ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-[5-(4-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.94g, 59%)を結晶として得た。

融点155-156℃.

IR ν max^{KBr} cm^{-1}:1698,1586,1489,1337,1248,1155,1094,1086.

元素分析値$C_{37}H_{36}N_4O_4$ として、

計算値: C,72.05; H,5.88; N, 9.08

実施例: C,72.06; H,5.94; N,9.05.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.15-2.40(1H,m), 4.35(2H,s), 4.36(2H,s), 7.00-7.60(13H,m), 7.80-8.00(4H,m), 8.20-8.40(2H,m), 8.40-8.50(2H,m).

実施例２７６

N-[5-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)

アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

4-ビフェニルカルボン酸 (0.99g, 5.0mmol)とトリエチルアミン(1.05ml, 7.5mmol)のアセトニトリル (30ml)溶液にジフェニルホスホリルアジド(1.18ml, 5.5mmol)を加えて室温で40分間撹拌し、この後１時間加熱環流した。放冷後、N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(1.0g, 2.50mmol)とN, N－ジメチルホルムアミド(20ml)を加えて１時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて、酢酸エチル(300ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製して、N-[5-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル]-(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(1.42g, 95%)を結晶として得た。

融点225-227℃.

IRν max^{KBr}cm^{-1}:3378, 1698, 1655, 1591, 1524, 1507, 1462, 1316, 1219, 837.

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_5O_2 \cdot 1/4H_2O$ として、

計算値: C, 76.04; H, 6.30; N, 11.67

実施例: C, 76.04; H, 6.14; N, 11.57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H, m), 2.20-2.40(1H, m), 4.62(2H, s), 4.73(2H, s), 6.43(1H, s), 7.20-7.70(14H, m), 7.70-7.85(1H, m), 7.91(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.96(1H, brs), 8.32(1H, d, J=8.4Hz), 8.45-8.55(1H, m), 8.55-8.70(2H, m).

実施例２７７

N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(2.6g, 6.49mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に4-ブロモフェニルスルホニルクロリド(2.16g, 8.44mmol)とトリエチルアミン(1.81ml, 13.0mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(2.74g, 68%)を結晶として得た。

融点166-167℃.

IR $\nu max^{KBr} cm^{-1}$: 3326, 1686, 1526, 1514, 1159, 1084, 903.

元素分析値 $C_{31}H_{31}BrN_4O_3S$として、

計算値: C, 60.09; H, 5.04; N, 9.04

実施例: C, 60.20; H, 4.93; N, 9.00.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H, m), 2.20-2.40(1H, m), 4.36(4H, s), 7.10-7.25(3H, m), 7.40(2H, d, J=8.4Hz), 7.50-7.60(1H, m), 7.60-7.80(4H, m), 7.87(1H, dd, J=8.8, 6.2Hz), 7.95(1H, s), 8.20-8.40(2H, m), 8.40-8.55(2H, m).

実施例２７８

N-[5-(4-{[{[3'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(1.24g, 2.0mmol)、3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.36g, 2.4mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(69.3mg, 0.06mmol)、炭酸ナトリウム(0.42g, 4.0mmol)、トルエン(50ml)、水(30ml)の混合液を窒素雰囲気下、12時間加熱還流した。酢酸エチル(100ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N -[5-(4-{[{[3'-(ホルミル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(1.10g, 85%)を結晶として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.15(10H, m), 2.15-2.40(1H, m), 4.41(4H, s), 7.10-7.25(3H, m), 7.41(2H, d, J=8.0Hz), 7.55(1H, d, J=7.6Hz), 7.60-8.05(9H, m), 8.15(1H, s), 8.25-8.40(1H, m), 8.40-8.55(2H, m), 10.12(1H, s).

N -[5-(4-{[{[3'-(ホルミル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.90g, 1.4mmol)のエタノール(20ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(110mg, 2.80mmol)を加えて、15時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1-クロロホルム:アセトン=2:1)で精製して、N -[5-(4-{[{[3'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.42g, 47%)を結晶として得た。

融点122-124℃.

IRν max^{KBr}cm^{-1}:1698,1537,1337,1159,1096,1028,770.

元素分析値 $C_{38}H_{38}N_4O_4S$ として、

計算値: C,70.56; H,5.92; N, 8.66

実施例: C,70.30; H,5.97; N,8.62.

^{1}H-NMR($CHCl_3$) δ : 1.15-2.10(10H,m), 2.15-2.40(1H,m), 4.40(2H,s), 4.45(2H,s), 7.10-7.25(3H,m), 7.36(2H,d,J=8.0Hz), 7.40-7.70(5H,m), 7.73(2H,d,J=8.4Hz), 7.80-8.00(4H,m), 8.25-8.43(3,m), 8.45-8.55(1H,m),

実施例２７９

N-[5-(4-{[[(4-ブロモアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサン-カルボキサミド (1.23g, 3.07mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に4-ブロモフェニルイソシアネート (0.73g, 3.69mmol)を加えて室温で30分間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1-1:1)で精製して、N-[5-(4-{[[(4-ブロモアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド (1.80g, 91%)を結晶として得た。

融点111-113℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:3326,1672,1651,1532,1495,1294,1236,1204,814.

元素分析値 $C_{32}H_{32}BrN_5O_2$・1/2C_6H_{13}として、

計算値: C,65.57; H,6.05; N, 10.92

実施例: C,65.35; H,6.45; N,10.72.

^{1}H-NMR($CHCl_3$) δ: 1.10-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 4.59(2H,s), 4.46(2H,s), 6.37(1H,s), 7.10-7.45(7H,m), 7.58(2H,d,J=8.4Hz), 7.70-7.80(1H,m), 7.90(1H,dd,J=8.8,2.6Hz), 7.97(1H,s), 8.31(1H,d,J=8.4Hz), 8.48(1H,d,H=2.6Hz), 8.55-8.65(2H,m).

実施例２８０

N-[5-(4-{[({[3'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アミノ}カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

（１）N-[5-(4-{[({[3'-(ホルミル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アミノ}カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[[(4-ブロモアニリノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(1.4g, 2.34mmol)、3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.42g, 2.81mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(81.1mg, 0.07mmol)、炭酸ナトリウム(0.50g, 4.68mmol)、トルエン(100ml)、水(30ml)の混合液を窒素雰囲気下、15時間加熱還流した。酢酸エチル(100ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1-3:2)で精製して、N-[5-(4-{[({[3'-(ホルミル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アミノ}カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.47g, 32%)を結晶として得た。

融点185-187℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:1698,1674,1657,1595,1526,1462,1292,1188.

元素分析値$C_{39}H_{39}N_5O_3$・1/2H_2Oとして、

計算値: C,74.03; H,6.05; N, 11.07

実施例: C,74.06; H,6.04; N,10.85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 4.63(2H,s), 4.73(2H,s), 6.46(1H,s), 7.25-7.50(7H,m), 7.55(2H,d,J=8.4Hz), 7.60(2H,d,J=8.0Hz), 7.75-8.00(4H,m), 8.05(1H,s), 8.32(1H,d,J=8.8Hz), 8.45-8.55(1H,m), 10.07(1H,s).

（２）N-[5-(4-{[({[3'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アミノ}カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[({[3'-(ホルミル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アミノ}カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.45g, 0.72mmol)のエタノール-テトラヒドロフラン(10ml-5ml)溶液に水素化ほう素ナトリウム(41mg, 1.08mmol)を加えて、1時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル (100ml)で抽出した。抽出液を水洗し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=3:2-1:1)で精製して、N-[5-(4-{[({[3'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アミノ}カルボニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド (0.28g, 62%)を結晶として得た。

融点187-190℃.

IR ν max^{KBr} cm^{-1}:1657,1593,1528,1462,1296,1032,799.

元素分析値$C_{39}H_{39}N_5O_3 \cdot 1/4H_2O$として、

計算値: C,74.32; H,6.32; N, 11.11

実施例: C,74.18; H,6.20; N,10.98.

^{1}H-NMR($CHCl_3$) δ: 1.15-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 4.61(2H,s), 4.72(2H,s), 4.75(2H,s), 6.45(1H,s), 7.20-7.65(13H,m), 7.77(1H,d,J=8.0Hz), 7.85-7.95(1H,m), 7.96(1H,s), 8.32(1H,d,J=8.8Hz), 8.40-8.50(1H,m), 8.55-8.65(2H,m),

実施例２８１

N-(5-{4-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル]フェニル}-2-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.926g, 1.5mmol)、4-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸(0.34g, 1.8mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(52mg, 0.045mmol)、炭酸ナトリウム(0.32g, 3.0mmol)、トルエン(50ml)、水(25ml)の混合液を窒素雰囲気下、4時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えてセライトで不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-(5-{4-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル]フェニル}-2-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド (0.86g, 84%)を結晶として得た。

融点196-199℃.

IR ν max^{KBr} cm^{-1}:1698,1329,1161,1128,1071,824.

元素分析値 $C_{38}H_{35}F_3N_4O_3S$ として、

計算値C,66.65; H,5.15; N, 8.18

実測値: C,66.56; H,5.00; N,8.29.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 4.41(4H,s), 4.42(2H,s), 7.10-7.25(3H,m), 7.40(2H,d,J=8.0Hz), 7.50-7.60(1H,m), 7.70-7.90(6H,m), 7.90-8.05(4H,m), 8.25-8.40(2H,m), 8.40-8.55(2H,m).

実施例２８２

N-[5-(4-{[[(4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]-メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド (0.926g, 1.5mmol)、4-メトキシベンゼンボロン酸(0.28g, 1.8mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(52mg, 0.045mmol)、炭酸ナトリウム(0.32g, 3.0mmol)、トルエン

(50ml)、水(25ml)の混合液を窒素雰囲気下、4時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えてセライトで不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-[5-(4-{[[(4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.85g, 88%)を結晶として得た。

融点197-200℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:1686,1595,1526,1346,1161,1096.

元素分析値 $C_{38}H_{38}N_4O_4S$ として、

計算値: C,70.56; H,5.92; N, 8.66

実測値: C,70.35; H,6.10; N,8.72.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 3.89(3H,s), 4.38(2H,s), 4.39(2H,s), 7.03(2H,d,J=8.8Hz), 7.10-7.20(3H,m), 7.39(2H,d,J=8.0Hz), 7.50-7.73(3H,m), 7.72(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,dd,J=8.6,2.4Hz), 7.90(1H,s), 7.92(2H,d,J=8.6Hz), 8.25-8.35(2H,m), 8.40-8.50(2H,m).

実施例２８３

N-{5-[4-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]-アミノ}メチル)フェニル]-2-ピリジル}シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.67g, 1.5mmol)、3,4,5-トリメトキシベンゼンボロン酸(0.28g, 1.30mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(62mg, 0.054mmol)、炭酸ナトリウム(0.23g, 2.6mmol)、トルエン(50ml)、水(30ml)の混合液を窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えてセライトで不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製して、N-{5-[4-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メ

チル)フェニル]-2-ピリジル}シクロヘキサンカルボキサミド(0.85g, 88%)を結晶として得た。

融点172-173℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:3316,1686,1588,1508,1339,1161,1127,826.

元素分析値 $C_{40}H_{42}N_4O_6S$ として、

計算値: C,67.97; H,5.99; N, 7.93

実測値: C,67.78; H,5.98; N,7.68.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.20-2.40(1H,m), 3.92(3H,s), 3.95(6H,s), 4.39(2H,s), 4.40(2H,s), 6.81(2H,s), 7.17(2H,d,J=8.4Hz), 7.10-7.25(1H,m), 7.40(2H,d,J=8.0Hz), 7.50-7.70(2H,m), 7.73(2H,d,J=8.4Hz), 7.84(1H,dd,J=8.6,2.4Hz), 7.90-8.00(3H,m), 8.25-8.40(2H,m), 8.40-8.50(2H,m).

実施例２８４

tert-ブチル 5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジルカーバメート

tert-ブチル 5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジルカーバメート(1.95 g, 5.0mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に4-ブロモフェニルスルホニルクロリド(1.40g, 5.49mmol)とトリエチルアミン(1.39ml, 10.0mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、tert-ブチル 5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジルカーバメート (2.37g, 78%)を結晶として得た。

融点 197-199℃(分解).

元素分析値 $C_{29}H_{29}B_rN_4O_4S$として、

計算値: C,57.14; H,4.80; N, 9.19

実測値: C, 56.82; H,4.55; N,9.05.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.55(9H,s,Bu^t), 4.36(4H,s), 7.05-7.20(3H,m),

7.40(2H,d,J=8.0Hz), 7.45-7.60(1H,m), 7.65-7.80(5H,m), 7.82(1H,dd,J=8.8,2.4Hz), 8.01(1H,d,J=8.8Hz), 8.25-8.35(1H,m), 8.40-8.50(2H,m).

実施例２８５

4-{[(4-{6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピリジル}ベンジル)(3-ピリジルメチル)アミノ]スルホニル}-3',4',5'-トリメトキシ-1,1'-ビフェニル

tert-ブチル 5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリジルカーバメート(2.15g, 3.53mmol)と3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(0.90g, 4.23mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.12g, 0.11mmol)、炭酸ナトリウム(0.75g, 7.05mmol)、トルエン(100ml)、水(50ml)の混合液を窒素雰囲気下、2時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製して、4-{[(4-{6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピリジル}ベンジル)(3-ピリジルメチル)アミノ]スルホニル}-3',4',5'-トリメトキシ-1,1'-ビフェニル(2.40g, 95%)を結晶として得た。

融点194-195℃.

元素分析値 $C_{38}H_{40}N_4O_7S \cdot H_2O$ として、

計算値: C,63.85; H,5.92; N,7.84

実測値: C,63.55; H,5.63; N,7.66.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.55(9H,s,Bu^t), 3.92(3H,s), 3.96(6H,s), 4.39(4H,s), 6.81(2H,s), 7.10-7.20(3H,m), 7.39(2H,d,J=8.4Hz), 7.45-7.60(2H,m), 7.72(2H,d,J=8.4Hz), 7.80(1H,dd,J=10.4,2.4Hz), 7.90-8.05(3H,m), 8.28(1H,br), 8.40-8.50(2H,m).

実施例２８６

4-(5-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド

1) 4-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド

4-(5-ホルミル-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド(2.81 g, 9.25mmol)のメタノール溶液（50ml）に 3-(アミノメチル)ピリジン（1.41ml, 13.9mmol)、塩化ナトリウム（5g)、酢酸（1.6ml, 27.8mmol）の順に室温で加えていった。室温で15分撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（2.94g, 13.9mmol）をすこしずつ加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、飽和重層水で反応を終了させ、クロロホルムで希釈し、有機層を分離した後に、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、クロロホルム：メタノール＝３０：１）で精製し、4-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド(2.40g, 66%）を無色結晶として得た。

融点 : 171-172℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.85 (2H, s) 3.87 (2H, s) 3.90-4.10 (1H, m) 6.13 (1H, d, J=8.4Hz) 7.24-7.30 (1H, m) 7.68-7.87 (5H, m) 8.05 (2H, d, J=8.2Hz) 8.52 (1H, d, J=1.6, 4.8Hz) 8.59-8.66 (1H, m).

2) 4-(5-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド

4-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド（1.0g, 2.53mmol）のアセトニトリルークロロホルム 溶液（10ml-10ml）にトリエチルアミン（0.71ml, 5.06mmol）と4-ビフェニルスルホニルクロライド（0.96g, 3.80mmol）を室温で加え、３０分撹拌した。反応終了後、クロロホルムで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムのみから、クロロホルム：メタノール＝３０：１)を行った後、再結晶（クロロホルムーヘキサンクロロホルム-ヘキサン）で精製し、4-(5-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド(1.0g, 64%）を淡赤色結晶として得た。

融点: 206-207℃

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 71.01; H, 5.96; N, 8.95

実測値: C, 71.12; H, 5.88; N, 8.92

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 4.00 (1H, br) 4.41 (4H, s) 6.05 (1H, d, J=8.0Hz) 7.12 (1H, dd, J=4.8, 7.4Hz) 7.44-7.65 (8H, m) 7.76 (2H, d, J=8.8Hz) 7.83 (2H, d, J=8.4Hz) 7.92-8.00 (4H, m) 8.33-8.36 (2H, m) 8.44 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

実施例２８７

4-(5-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド

p-フェニル安息香酸 (0.66g, 3.3mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) にトリエチルアミン (0.92ml, 6.6mmol) と ジフェニルリン酸アジド (0.79ml, 3.63mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、4-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド(0.87g, 2.2mmol)、クロロホルム (10ml) を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、不溶物をセライトろ過し、クロロホルムで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみから、クロロホルム：メタノール＝３０：１) を行った後、再結晶 (クロロホルムーヘキサンクロロホルムーヘキサン) で精製し、4-(5-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド (0.28g, 21%) を無色結晶として得た。

融点: 173-174℃

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 75.47; H, 6.33; N, 11.58

実測値: C, 75.87; H, 6.19; N, 11.51

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.0-1.8 (8H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.94 (1H, br) 4.69 (4H, s) 7.03 (1H, d, J=8.0Hz) 7.30-7.59 (8H, m) 7.70 (1H, d, J=7.4Hz) 7.77 (2H, s) 7.92 (2H, d, J=8.4Hz) 8.05 (2H, d, J=8.4Hz) 8.31

(1H, s) 8.53-8.61 (3H, m).

実施例２８８

2-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリミジンカルボキサミド

1) エチル 2-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート

エチル 2-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチルフェニル}ピリミジン-5-カルボキシレート(1.11g, 3.19mmol) のアセトニトリル溶液 (30ml) にトリエチルアミン (1.34ml, 9.57mmol) と4-ビフェニルスルホニルクロライド (1.21g, 4.79mmol) を室温で加え、３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～ ヘキサン：アセトン＝２：１)で精製し、エチル 2-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート(1.44g, 80%) を淡黄色結晶として得た。

融点: 176-177℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.44 (3H, t, J=4.8Hz) 4.39-4.49 (6H, m) 7.14 (1H, dd, J=3.0, 5.2Hz) 7.21 (2H, d, J=5.6Hz) 7.42-7.56 (4H, m) 7.61-7.65 (2H, m) 7.76 (2H, d, J=5.6Hz) 7.94 (2H, d, J=5.8Hz) 8.27 (1H, d, J=1.02Hz) 8.36 (2H, d, J=5.8Hz) 8.44 (1H, dd, J=1.0, 3.0Hz) 9.26 (2H, s).

2) 2-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリミジンカルボキサミド

エチル 2-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート(1.34 g, 2.37mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン 溶液 (20ml-20ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml, 5.0mmol) を室温で加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カルボン酸を無色結晶 (1.17g, 92%) として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸（1.17g, 2.18mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液（20ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（0.84g, 4.36mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物（0.67g, 4.36mmol)、シクロヘキシルアミン（0.50ml, 4.36mmol）を加えて室温で３日間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみから、クロロホルム：酢酸エチル=2:1 ～ 1:1)で精製し、2-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリミジンカルボキサミド（1.14 g, 85%）を無色結晶として得た。

融点：243-245℃

元素分析値 $C_{36}H_{35}N_5O_3S\cdot 1/4H_2O$ として

計算値：C, 69.49; H, 5.75; N, 11.25

実測値：C, 69.50; H, 5.68; N, 11.25

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.17-1.80 (8H, m) 2.02-2.09 (2H, m) 3.99-4.03 (1H, m) 4.38 (2H, s) 4.43 (2H, s) 6.08 (1H, d, J=7.6Hz) 7.44-7.55 (4H, m) 7.60-7.65 (2H, m) 7.75 (2H, d, J=8.4Hz) 7.94 (2H, d, J=8.4Hz) 8.27-8.35 (3H, m) 8.42-8.44 (1H, m) 9.10 (2H, s).

実施例２８９

2-(4-{[(4-フェノキシフェニルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリミジンカルボキサミド

1) エチル 2-(4-{[(4-フェノキシフェニルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル) ピリミジン-5-カルボキシレート

エチル 2-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチルフェニル}ピリミジン-5-カルボキシレート(1.08g, 3.10mmol）のアセトニトリル溶液（30ml）にトリエチルアミン(1.30ml, 9.3mmol）と4-フェノキシベンゼンスルホニルクロライド（1.0g, 3.72mmol）を室温で加え、３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチ

ル＝１：１ ～ ヘキサン：アセトン＝２：１)で精製し、エチル 2-(4-{[(4-フェノキシフェニルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル) ピリミジン-5-カルボキシレート(1.29g, 72%) を淡黄色結晶として得た。

融点: 161-163℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.44 (3H, t, J=7.2Hz) 4.35 (2H, s) 4.39 (2H, s) 4.46 (2H, q, J=7.0Hz) 7.05-7.27 (7H, m) 7.39-7.47 (3H, m) 7.54 (1H, d, J=7.6Hz) 7.82 (2H, d, J=8.8Hz) 8.25 (1H, d, J=1.8Hz) 8.38 (2H, d, J=8.0Hz) 8.45 (1H, dd, J=1.8, 4.6Hz) 9.30 (2H, s).

2) 2-(4-{[(4-フェノキシフェニルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリミジンカルボキサミド

エチル 2-(4-{[(4-フェノキシフェニルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル) ピリミジン-5-カルボキシレート(1.26 g, 2.17mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン 溶液 (30ml-10ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml, 5.0mmol) を室温で加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カルボン酸を無色結晶 (1.10g, 92%) として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸 (1.10g, 1.99mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (20ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.77g, 3.98mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.61g, 3.98mmol)、シクロヘキシルアミン (0.46ml, 3.98mmol) を加えて室温で３日間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム のみからクロロホルム：酢酸エチル=1:1)、さらに再結晶 (クロロホルムーヘキサン) で精製し、2-(4-{[(4-フェノキシフェニルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリミジンカルボキサミド(0.99 g, 78%) を無色結晶として得た。

融点: 234-235℃

元素分析値 $C_{36}H_{35}N_5O_4S$ として

計算値: C, 68.23; H, 5.57; N, 11.05

実測値: C, 67.94; H, 5.48; N, 11.12

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.21-1.81 (8H, m) 2.04-2.08 (2H, m) 4.00-4.03 (1H, m) 4.35 (2H, s) 4.39 (2H, s) 6.04 (1H, d, J=5.2Hz) 7.05-7.26 (8H, m) 7.40-7.45 (2H, m) 7.54 (1H, d, J=1.2Hz) 7.82 (2H, d, J=6.0Hz) 8.25 (1H, d, J=1.2Hz) 8.34 (2H, d, J=5.4Hz) 8.44 (1H, dd, J=8.0, 3.0Hz) 9.11 (2H, s).

実施例２９０

2-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリミジンカルボキサミド

1) 2-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリジンカルボキサミド

p-フェニル安息香酸 (0.80 g, 4.02mmol) のアセトニトリル懸濁液 (20ml) にトリエチルアミン (0.85 ml, 6.0mmol) と ジフェニルリン酸アジド (0.96ml, 4.4mmol) を室温で加え、1 時間加熱還流した。その後、室温に戻し、エチル 2-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチルフェニル}ピリミジン-5-カルボキシレート (1.0g, 2.87mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝１：１ ～ ヘキサン：アセトン＝２：１)、さらに再結晶 (ヘキサン－酢酸エチル) で精製し、2-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリジンカルボキサミド (1.36g, 90%) を無色結晶として得た。

融点: 189-190℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.44 (3H, t, J=7.0Hz) 4.50 (2H, q, J=7.4Hz) 4.65 (2H, s) 4.72 (2H, s) 6.43 (1H, s) 7.26-7.56 (12H, m) 7.76 (1H, d, J=7.6Hz) 8.54-8.59 (4H, m) 9.32 (2H, s).

2) 2-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリミジンカルボキサミド

2-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)ア

ミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリジンカルボキサミド(1.30g, 2.39mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン 溶液 (10ml-40ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml, 5.0mmol) を室温で加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カルボン酸を無色結晶 (1.10g, 89%) として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸 (1.10g, 2.13mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (20ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.85g, 4.44mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.68g, 4.44mmol)、シクロヘキシルアミン (0.51ml, 4.44mmol) を加えて室温で３日間撹拌した。反応終了後、クロロホルムで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え、析出した結晶をろ取し、エーテル、水で洗浄した。粗結晶を再結晶で精製し、2-(4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-N-シクロヘキシル-5-ピリミジンカルボキサミド(0.98g, 77%) を無色結晶として得た。

融点: 230-231℃

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_6O_2$ として

計算値: C, 74.47; H, 6.08; N, 14.08

実測値: C, 74.29; H, 5.98; N, 13.87

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.18-1.46 (5H, m) 1.69-1.81 (3H, m) 2.04-2.07 (2H, m) 3.99-4.02 (1H, br) 4.63 (2H, s) 4.70 (2H, s) 6.31 (1H, d, J=5.6Hz) 6.56 (1H, s) 7.26-7.54 (12H, m) 7.74 (1H, d, J=5.2Hz) 8.49-8.57 (4H, m) 9.11 (2H, s).

実施例２９１

N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド (3.0g, 7.47mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド

(30ml)溶液に4-ブロモフェニルスルホニルクロリド(2.48g, 9.71mmol)とトリエチルアミン(2.45ml, 17.6mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液に水(150ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1～1:1)で精製して、N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド(2.74g, 68%)を結晶として得た。

融点 181-182℃.

IRνmax^{KBr}cm^{-1}:1678,1576,1437,1343,1275,1163,1090,768.

元素分析値 $C_{30}H_{30}BrN_5O_3S$ として、

計算値: C,58.06; H,4.87; N, 11.29

実測値: C,58.03; H,4.81; N,11.28.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.55-2.75(1H,m), 4.35(2H,s), 4.37(2H,s), 7.10-7.25(3H,m), 7.38(2H,d,J=8.4Hz), 7.40-7.60(1H,m), 7.60-7.80(4H,m), 8.13(1H,s), 8.20-8.30(1H,m), 8.46(1H,dd,J=4.8,1.6Hz), 8.75(2H,s).

実施例２９２

N-[5-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサン-カルボキサミド(0.8g, 2.0mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に4-ビフェニルスルホニルクロリド(0.66g, 2.6mmol)とトリエチルアミン(0.42ml, 3.0mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-[5-(4-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド (0.81g, 66%)を結晶として得た。

融点170-172℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:1682,1593,1439,1333,1159,909.

元素分析値 $C_{36}H_{35}N_5O_3S$ として、

計算値: C,69.99; H,5.71; N, 11.34

実施例: C,69.66; H,5.63; N,11.24.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.50-2.80(1H,m), 4.39(2H,s), 4.41(2H,s), 7.13(1H,dd,J=8.8,4.2Hz), 7.21(2H,d,J=8.2Hz), 7.37(2H,d,J=8.2Hz), 7.42-7.60(4H,m), 7.64(2H,d,J=8.2Hz), 7.77(2H,d,J=8.2Hz), 7.96(2H,d,J=8.2Hz), 8.13(1H,s), 8.40-8.50(1H,m), 8.74(2H,s).

実施例２９３

N-[5-(4-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.80g, 2.0mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に4-フェノキシフェニルスルホニル クロリド (0.70g, 2.60mmol)とトリエチルアミン(0.42ml, 3.0mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1～1:1)で精製して、N-[5-(4-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル]-(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド (0.85g, 85%)を結晶として得た。

融点 107-109℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:1682,1582,1487,1437,1339,1246,1154.

元素分析値$C_{36}H_{35}N_4O_4S$として、

計算値: C,68.23; H,5.57; N, 11.05

実測値: C,67.91; H,5.58; N,10.67.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.10(10H,m), 2.50-2.75(1H,m), 4.34(2H,s), 4.37(2H,s), 7.00-7.30(8H,m), 7.30-7.60(5H,m), 7.80-7.90(2H,m), 8.11(1H,s), 8.20-8.30(1H,m), 8.45(1H,dd,J=4.8,2.0Hz), 8.75(2H,s).

実施例２９４

N-(5-{4-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル]フェニル}-2-ピリミジル)シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.824g, 1.4mmol)、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(0.32g, 1.68mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(49mg, 0.042mmol)、炭酸ナトリウム(0.30g, 2.8mmol)、トルエン(50ml)、水(30ml)の混合液を窒素雰囲気下、10時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1～1:1)で精製して、N-(5-{4-[((3-ピリジルメチル){[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]スルホニル}アミノ)メチル]フェニル}-2-ピリミジル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.71g, 74%)を結晶として得た。

融点 184-185℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:1682,1507,1441,1327,1206,1161,1125,1073.

元素分析値 $C_{37}H_{34}F_3N_5O_3S$として、

計算値: C,64.80; H,5.00; N, 19.21

実測値: C,64.38; H,4.94; N,10.10.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.15(10H,m), 2.50-2.70(1H,m), 4.40(2H,s), 4.43(2H,s), 7.10-7.20(1H,m), 7.23(2H,d,J=8.4Hz), 7.38(2H,d,J=8.0Hz), 7.50-7.60(1H,m), 7.70-7.90(6H,m), 7.99(2H,d,J=8.0Hz), 8.07(1H,s), 8.26(1H,s), 8.40-8.50(1H,m), 8.74(2H,s).

実施例２９５

N-{5-[4-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)フェニル]-2-ピリミジル}シクロヘキサンカルボキサミド

N-[5-(4-{[[(4-ブロモフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}

フェニル)-2-ピリミジル]シクロヘキサンカルボキサミド (0.824g, 1.4mmol)、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(0.36g, 1.68mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(49mg, 0.042mmol)、炭酸ナトリウム(0.30g, 2.8mmol)、トルエン(50ml)、水(30ml)の混合液を窒素雰囲気下、10時間加熱還流した。酢酸エチル(50ml)を加えて不溶物を除去した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1～1:1)で精製して、N-{5-[4-({(3-ピリジルメチル)-[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)フェニル]-2-ピリミジル}シクロヘキサンカルボキサミド(0.51g, 51%)を結晶として得た。

融点 200-202℃.

IR ν max^{KBr}cm^{-1}:3331,1701,1590,1489,1437,1335,1159,1128,907.

元素分析値$C_{39}H_{41}N_5O_6S$として、

計算値 C,66.18; H,5.84; N, 9.89

実測値: C,66.17; H,5.80; N,9.83.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20-2.15(10H,m), 2.55-2.80(1H,m), 3.93(3H,s), 3.96(6H,s), 4.38(2H,s), 4.41(2H,s), 6.81(2H,s), 7.14(1H,dd,J=7.6,4.4Hz), 7.17(2H,d,J=8.0Hz), 7.38(2H,d,J=8.0Hz), 7.50-7.60(1H,m), 7.74(2H,d,J=8.4Hz), 7.95(2H,d,J=8.4Hz), 8.17(1H,s), 8.20-8.30(1H,m), 8.40-8.50(1H,m), 8.75(2H,s).

実施例２９６

6-(5-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド

6-(5-{[(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド (0.38g, 0.95mmol) のアセトニトリル－ジクロロメタン溶液 (10ml-10ml) にトリエチルアミン (0.40ml, 2.85mmol)と 4-ビフェニルスルホニルクロライド (0.36g, 1.425mmol) を室温で加え、50℃で終夜撹拌した。さらに、トリエチルアミン (0.40ml, 2.85mmol) と 4-ビフェニルスルホニルクロライド (0.36g, 1.425mmol) を室温で加え、１時間撹拌した。反応終了後、飽和重層水

を加え、クロロホルムで水層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=3:1 ～1:1，クロロホルム：メタノール=40:1 ～30:1）で精製し、6-(5-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルニコチンアミド（0.40g，67%）を淡黄色結晶として得た。

融点：226-227℃

元素分析値 $C_{36}H_{35}N_5O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C，69.49；H，5.75；N，11.25

実測値：C，69.48；H，5.71；N，11.25

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.19-1.54 (5H, m) 1.63-1.81 (3H, m) 2.04-2.10 (2H, m) 4.00-4.03 (1H, m) 4.41 (2H, s) 4.43 (2H, s) 6.01 (1H, d, J=7.6Hz) 7.14 (1H, dd, J=4.8, 7.8Hz) 7.44-7.64 (7H, m) 7.76 (2H, d, J=8.4Hz) 7.95 (2H, d, J=8.6Hz) 8.14 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz) 8.31-8.46 (5H, m) 8.98 (1H, d, J=2.2Hz).

実施例２９７

4-(6-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド

1) メチル 4-(6-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)ベンゾエート

メチル 4-(6-{[3-ピリジルメチル]アミノ}メチル)-3-ピリジル)ベンゾエート（0.63g，1.89mmol）のアセトニトリル溶液（15ml）にトリエチルアミン（0.79ml，5.67mmol)、4-ビフェニルスルホニルクロライド（0.72g，2.84mmol）を順に加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１からヘキサン：アセトン＝３：２から～１：１）で精製し、メチル 4-(6-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)ベンゾエート（0.91g，88%）を淡黄色結晶として得た。

融点:153-154℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 3.95 (3H, s) 4.54, 4.55 (4H, each s) 7.12-7.16 (1H, m) 7.36 (1H, d, J=5.6Hz) 7.43-7.74 (11H, m) 7.89 (2H, d, J=5.8Hz) 8.10 (2H, d, J=5.8Hz) 8.40 (1H, d, J=1.2Hz) 8.42 (1H, dd, J=4.2Hz) 8.57-8.58 (1H, m).

2) 4-(6-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド

メチル 4-(6-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)ベンゾエート(0.78g, 1.41mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン 溶液 (5ml-20ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml, 3.0mmol) を室温で加え、５０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カルボン酸 (0.70g, 92%) を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸 (0.70g, 1.30mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (10ml) に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.50g, 2.60mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.40g, 2.6mmol)、シクロヘキシルアミン (0.23ml, 1.95mmol) を加えて室温で１５時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムからクロロホルム：メタノール=30:1)、さらに再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、4-(6-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミド (0.65 g, 81%) を無色結晶として得た。

融点: 190-193℃

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O_3S\cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 71.01; H, 5.96; N, 8.95

実測値: C, 71.04; H, 5.85; N, 8.87

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.20-1.52 (5H, m) 1.67-1.80 (3H, m) 2.04-2.07 (2H,

m) 4.02 (1H, br) 4.54, 4.55 (4H, each s) 6.00 (1H, d, J=5.8Hz) 7.13 (1H, dd, J=3.4, 5.2Hz) 7.40-7.53 (5H, m) 7.57-7.72 (6H, m) 7.81 (2H, d, J=5.6Hz) 7.88 (2H, d, J=5.8Hz) 8.40-8.43 (2H, m) 8.55 (1H, d, J=1.2Hz).

実施例２９８

N-シクロヘキシル-4-(6-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)ベンズアミド

1) メチル4-(6-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)ベンゾエート

メチル 4-(6-{[3-ピリジルメチル]アミノ}メチル)-3-ピリジル)ベンゾエート (0.56g, 1.68mmol) のアセトニトリル溶液 (15ml) にトリエチルアミン (0.71ml, 5.04mmol)、4-フェノキシベンゼンスルホニルクロライド (0.68g, 2.52mmol) を順に加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝１：１からヘキサン：アセトン＝１：１) で精製し、メチル4-(6-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)ベンゾエート(0.84g, 88%) を淡黄色結晶として得た。

融点:117-118℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 3.95 (3H, s) 4.49, 4.50 (4H, each s) 7.00-7.08 (4H, m) 7.14 (1H, dd, J=2.6, 4.6Hz) 7.35-7.43 (3H, m) 7.55-7.65 (3H, m) 7.71-7.80 (3H, m) 8.11-8.15 (2H, m) 8.36 (1H, d, J=1.0Hz) 8.42 (1H, dd, J=1.2, 3.2Hz) 8.60-8.61 (1H, m).

2) N-シクロヘキシル-4-(6-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)ベンズアミド

メチル 4-(6-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)ベンゾエート(0.72g, 1.27mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン 溶液 (5ml-10ml) に 2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.3ml, 2.6mmol) を室温で加え、５０℃で２時間撹拌した。反応終了後、有機溶媒を留去し、１規定塩酸で水層を中性とし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。カ

ルボン酸（0.66g, 94%）を無色結晶として得た。このものは精製せず、そのまま次の反応に用いた。

このカルボン酸（0.66g, 1.20mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液（10ml）に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（0.46g, 2.4mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物（0.37g, 2.4mmol)、シクロヘキシルアミン（0.21ml, 1.80mmol）を加えて室温で２７時間撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムからクロロホルム：メタノール=30:1)、さらに再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-シクロヘキシル-4-(6-{[[(4-フェノキシフェニル)スルホニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-3-ピリジル)ベンズアミド(0.63 g, 83%）を無色結晶として得た。

融点: 182-183℃

元素分析値 $C_{37}H_{36}N_4O_4S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 69.24; H, 5.81; N, 8.73

実測値: C, 69.00; H, 5.66; N, 8.71

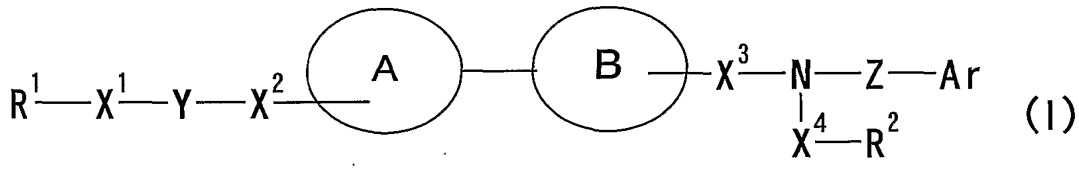
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.20-1.47 (5H, m) 1.65-1.80 (3H, m) 2.04-2.07 (2H, m) 4.01 (1H, br) 4.48 (2H, s) 4.50 (2H, s) 6.02 (1H, d, J=5.6Hz) 7.01-7.07 (4H, m) 7.12-7.16 (1H, m) 7.20-7.25 (1H, m) 7.26-7.43 (3H, m) 7.56 (2H, d, J=5.6Hz) 7.62 (1H, dt, J=1.4, 5.4Hz) 7.78 (2H, d, J=5.8Hz) 7.86 (2H, d, J=6.6Hz) 8.36 (1H, d, J=1.4Hz) 8.42 (1H, dd, J=1.0, 3.2Hz) 8.58 (1H, d, J=1.0Hz).

産業上の利用の可能性

本発明の化合物（Ｉ）は、優れたＬＤＬ受容体増加作用、脂質低下作用有するので、これらの化合物を含有する医薬製剤は、例えば、動脈硬化性疾患予防治療薬、高脂血症予防治療薬等として安全かつ有利に用いることができる。

請求の範囲

1．式（I）



（I）

〔式中、A環およびB環はそれぞれ置換されていてもよい5または6員の芳香環を示し、R^1およびR^2はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、X^1、X^2、X^3およびX^4はそれぞれ結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Yは－NR^3－、－CO－、－CO－NR^3－、－NR^3－SO_2－、－SO_2－NR^3－、－NR^3－CH_2－、－CH_2－NR^3－、－O－CO－NR^3－または－$NR^{3'}$－NR^3－CO－（R^3および$R^{3'}$はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示し、Zは－CO－NH－、－CS－NH－、－CO－または－SO_2－を示し、Arは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。但し、B環と結合するA環の原子の隣りの原子は無置換である；またYが－CO－NR^3－、－SO_2－NR^3－または－CH_2－NR^3－を、X^2が結合手を、X^3が結合手またはメチレンを、かつZが－CO－NH－を示すとき、R^1－X^1－Y－はジアルキルアミノ基および保護されたアミノ基でない。〕で表される化合物又はその塩。

2．R^1が置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基である請求項1記載の化合物。

3．R^1が置換されていてもよいシクロヘキシル基である請求項1記載の化合物。

4．X^1が結合手またはC_{1-6}アルキレン基である請求項1記載の化合物。

5．X^1が結合手である請求項1記載の化合物。

6．Yが－NR^3－CO－、－CO－NR^3－または－NR^3－CH_2－（R^3は請求項1記載と同意義を示す）である請求項1記載の化合物。

7．X^2が結合手またはC_{1-6}アルキレン基である請求項1記載の化合物。

8．X^2が結合手である請求項1記載の化合物。

９．X^3が結合手またはC_{1-6}アルキレン基である請求項１記載の化合物。

１０．X^3がメチレン基である請求項１記載の化合物。

１１．X^4が結合手またはC_{1-6}アルキレン基である請求項１記載の化合物。

１２．X^4がメチレン基である請求項１記載の化合物。

１３．Ｚが－ＣＯ－ＮＨ－である請求項１記載の化合物。

１４．Ｚが－SO_2－である請求項１記載の化合物。

１５．R^2が置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項１記載の化合物。

１６．Ａｒが置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項１記載の化合物。

１７．Ａ環が置換されていてもよいベンゼン環である請求項１記載の化合物。

１８．Ｂ環が置換されていてもよいベンゼン環である請求項１記載の化合物。

１９．Ａ環およびＢ環が置換されていてもよいベンゼン環である請求項１記載の化合物。

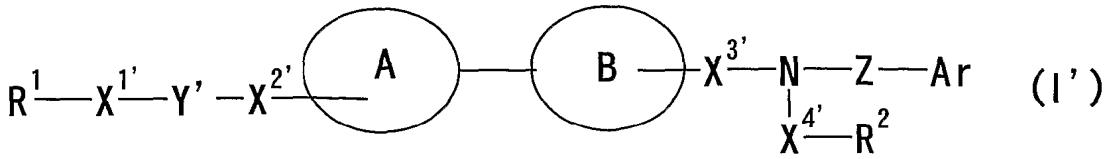
２０．Ａ環が置換されていてもよい６員の含窒素芳香族複素環である請求項１記載の化合物。

２１．Ｂ環が置換されていてもよい６員の含窒素芳香族複素環である請求項１記載の化合物。

２２．Ａ環およびＢ環が置換されていてもよい６員の含窒素芳香族複素環である請求項１記載の化合物。

２３．６員の含窒素芳香族複素環がピリジン環またはピリミジン環である請求項２０ないし２２記載の化合物。

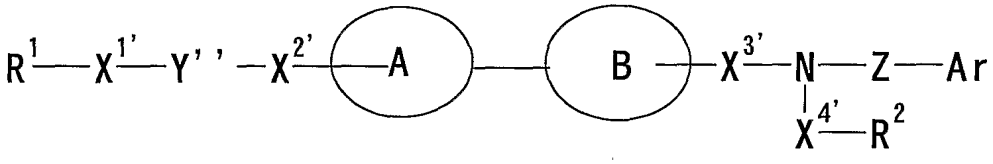
２４．式（Ｉ’）



〔式中、Ａ環およびＢ環はそれぞれ置換されていてもよい５または６員の芳香環を示し（但し、Ｂ環と結合するＡ環の原子の隣りの原子は無置換である。）、R^1およびR^2はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換

されていてもよい複素環基を示し、$X^{1'}$は結合手を示し、$X^{2'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{3'}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{4'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、Y'は$-NR^3-CO-$（R^3は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示し、Zは$-CO-NH-$、$-CS-NH-$、$-CO-$または$-SO_2-$を示し、Arは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩。

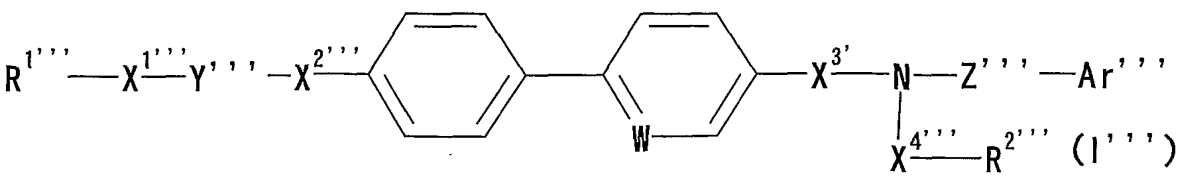
２５．式（I''）



(I'')

〔式中、A環およびB環はそれぞれ置換されていてもよい５または６員の芳香環を示し（但し、B環と結合するA環の原子の隣りの原子は無置換である。）、R^1およびR^2はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、$X^{1'}$は結合手を示し、$X^{2'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{3'}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{4'}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、Y''は$-CO-NR^3-$（R^3は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示し、Zは$-CO-NH-$、$-CS-NH-$、$-CO-$または$-SO_2-$を示し、Arは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物（但し、$X^{2''}$が結合手を、$X^{3''}$がメチレンを、かつZが$-CO-NH-$を示すとき、$R^1-X^{1'}-Y-$は保護されたアミノ基でない。）またはその塩。

２６．式（I'''）



(I''')

〔式中、WはCHまたはNを示し、$R^{1'''}$は置換されていてもよい炭化水素基

を示し、$R^{2'''}$は置換されていてもよい複素環基を示し、$X^{1'''}$は結合手またはC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{2'''}$は結合手を示し、$X^{3'}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、$X^{4'''}$はC_{1-6}アルキレン基を示し、Y'''は－ＣＯ－ＮＨ－を示し、Z'''は－SO_2－を示し、Ar'''は置換されていてもよい環状炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩。

２７．4-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル、4-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(2-ピリジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド、N-({4'-[(シクロヘキシルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}メチル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド、N-シクロヘキシル-4'-[((3-ピリジルメチル){[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル}アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド、4'-{[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルアミノ)カルボニル](3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-N-シクロヘキシル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド、N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロヘキサンカルボキサミド、N-(4'-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、N-[4'-({(3-ピリジルメチル)[(3',4',5'-トリメトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、4-(5-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)(3-ピリジルメチル)アミノ]メチル}-2-ピリジル)-N-シクロヘキシルベンズアミドまたはその塩である請求項１記載の化合物。

２８．請求項１記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

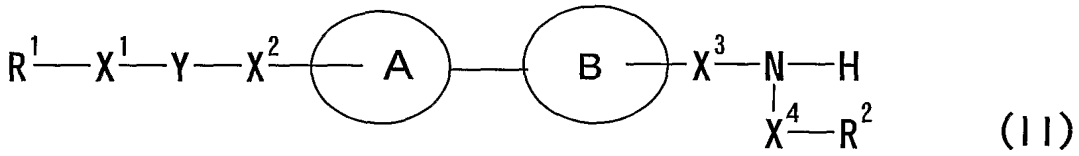
２９．請求項１記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

３０．低密度リポタンパク受容体増加剤である請求項２９記載の組成物。

３１．脂質低下剤である請求項２９記載の組成物。

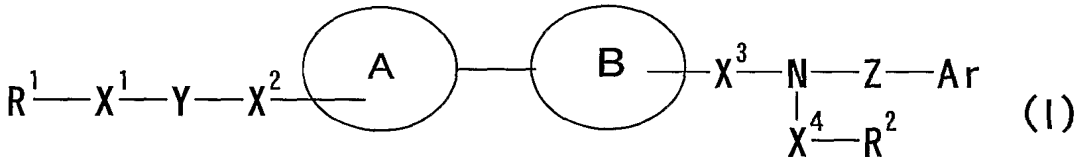
３２．（１）高脂血症、（２）動脈硬化症、（３）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う糖尿病合併症または（４）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う高血圧合併症予防・治療剤である請求項２９記載の組成物。

３３．式（ＩＩ）



(II)

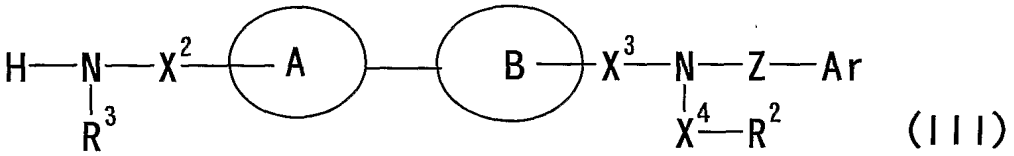
〔式中の各記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩をイソシアネートとの反応、イソチオシアネートとの反応、アシル化反応またはスルホニル化反応に付すことを特徴とする式（Ｉ）



(I)

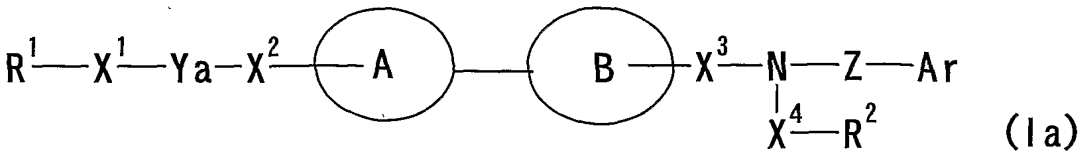
〔式中の各記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

３４．式（ＩＩＩ）



(III)

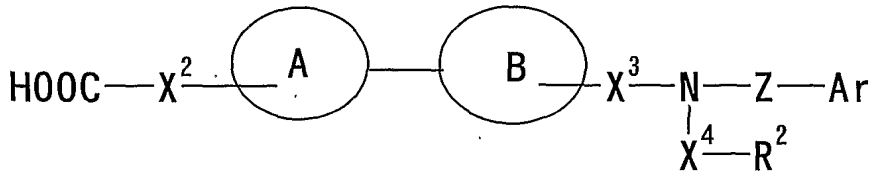
〔式中の各記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩をアシル化反応、スルホニル化反応またはアルキル化反応に付すことを特徴とする式（Ｉａ）



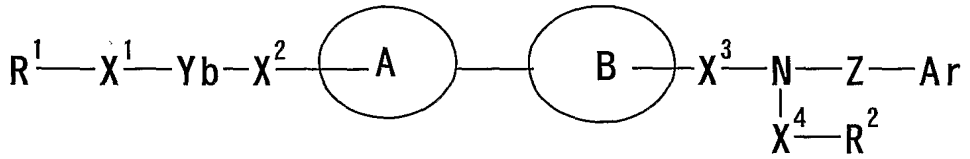
(Ia)

〔式中、Ｙａは－Ｏ－ＣＯ－ＮＲ^3－、－ＣＯ－ＮＲ^3－、－ＳＯ$_2$－ＮＲ^3－または－ＣＨ$_2$－ＮＲ^3－（Ｒ^3は請求項１記載と同意義を示す。）を示し、その他の記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法。

３５．式（ＩＶ）



〔式中の各記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と式 $R^1-X^1-NH-R^3$ または $R^1-X^1-NR^{3'}-NH-R^3$〔式中の各記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式（Ｉｂ）



〔式中、Ｙｂは$-NR^3-CO-$または$-NR^{3'}-NR^3-CO-$（R^3および$R^{3'}$は請求項１記載と同意義を示す。）を示し、その他の記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

３６．請求項１記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における低密度リポタンパク受容体の増加方法。

３７．請求項１記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脂質の低下方法。

３８．請求項１記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における（１）高脂血症、（２）動脈硬化症、（３）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う糖尿病合併症または（４）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う高血圧合併症の予防・治療方法。

３９．低密度リポタンパク受容体増加薬の製造のための請求項１記載の化合物またはその塩の使用。

４０．脂質低下薬の製造のための請求項１記載の化合物またはその塩の使用。

４１．（１）高脂血症、（２）動脈硬化症、（３）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う糖尿病合併症または（４）高脂血症あるいは動脈硬化症を伴う高血圧合併症の予防・治療薬の製造のための請求項１記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/00073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07C233/78, 233/80, 271/08, 271/40, 275/28, 311/01, 311/15, 311/30, 335/16, C07D213/40, 213/56, 213/75, C07D213/81, 213/82, 307/52, 333/20, 401/12, 405/12, 409/12, A61K31/17,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07C, C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 665216 A1 (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 02 August, 1995 (02.08.95), Claims; page 3, lines 8 to 44	1,4,5,7-13, 15-19,21,23, 28-35,39-41
A	& CA 2133394 A & JP 7-258199 A & TW 259788 A & US 5576335 A	2,3,6,14, 20,22,24-27
Y	WO 99/12534 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 March, 1999 (18.03.99), Claims; page 1, line 15 to page 5, line 10 & AU 9889966 A	1,4,5,7-13, 15-19,21,23, 28-35,39-41

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 May, 2002 (24.05.02)	04 June, 2002 (04.06.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/00073

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [x] Claims Nos.: 36 to 38

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 36 to 38 pertain to a therapeutic method and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [] Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [] Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/00073

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl[7] 31/341, 31/381, 31/4402, 31/4406, 31/443

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／００７３

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int. Cl.[7] C07C233/78, 233/80, 271/08, 271/40, 275/28, 311/01, 311/15, 311/30, 335/16, C07D213/40, 213/56, 213/75, C07D213/81, 213/82, 307/52, 333/20, 401/12, 405/12, 409/12, A61K31/17, 31/341, 31/381, 31/4402, 31/4406, 31/443, A61K31/4436, 31/506, A61P3/06, 3/10, 9/10

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int. Cl.[7] C07C, C07D, A61K, A61P

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

WPIDS(STN)

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y A	EP 665216 A1(NISSHIN FLOUR MILLING CO.,LTD.) 1995.08.02 特許請求の範囲, 第3頁第8-44行 &CA 2133394 A &JP 7-258199 A &TW 259788 A &US 5576335 A	1, 4, 5, 7-13, 15-19, 21, 23, 28-35, 39-41 2, 3, 6, 14, 20, 22, 24-27
Y	WO 99/12534 A1(小野薬品工業株式会社) 1999.03.18 特許請求の範囲, 第1頁第15行-第5頁第10行 &AU 9889966 A	1, 4, 5, 7-13, 15-19, 21, 23, 28-35, 39-41

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２４．０５．０２	04.06.02

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	爾見　武志　印	４Ｈ	９５４７
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／０００７３

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☒ 請求の範囲 ３６－３８ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲３６－３８は、治療方法に関する発明であるから、ＰＣＴ第17条(2)(a)(i)及びＰＣＴ規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2．☐ 請求の範囲 ＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲 ＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。